

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD-LYON
FACULTE DE MEDECINE LYON SUD

Année 1978 - N° 403

**A PROPOS D'UN CAS DE DEGENERESCENCE SARCOMATEUSE
AU COURS D'UNE ADENOPATHIE DYSIMMUNITAIRE
AYANT FAIT EVOQUER LE DIAGNOSTIC
DE LYMPHADENOPATHIE ANGIO - IMMUNOBLASTIQUE**

THESE

présentée
à l'Université Claude Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 24 octobre 1978
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Patrick COMBEMALE

Ancien élève de l'Ecole du Service de Santé des Armées de Lyon
né le 30 juillet 1953
à MENDE (Lozère)

29

A Isabelle, ma Femme

Avec tout mon Amour

A mes Parents

Vous m'avez toujours entouré de votre
Amour , que ce travail soit le temoignage
de ma profonde affection

A Martine, ma sœur

afin d'être plus unis

A mon Parrain, A ma Narraine

Que l'affection dont vous m'avez toujours
prodigué, trouve ici le temoignage de ma
profonde reconnaissance

A toute ma Famille



A Roger SALLE, A François DELBRU

A Jacqueline, A tous mes AMIS

Vous m'avez soutenu dans les moments
difficiles; ce travail est aussi le
vôtre

A mes Camarades de Promotion



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554223_0008

Composition du Jury :

PRESIDENT : Monsieur le Professeur REVOL

ASSESSEURS : Monsieur le Professeur TOLOT

Monsieur le Professeur GILLY

Monsieur le Docteur BRYON

Maître de conférences agréé.

INVITES : Monsieur le Docteur CRISTAU

Professeur agréé du VAL de GRACE.

Monsieur le Docteur THABAUT

Spécialiste des Hopitaux des armées.

Monsieur le Docteur LARROQUE

Médecin des Hopitaux des armées.

A Monsieur le Professeur REVOL

Avec notre respectueuse reconnaissance
pour le grand honneur qu'il nous fait
en acceptant la Présidence de cette
thèse

A Monsieur le Professeur TOLOT

Ses connaissances et son humanisme
ont donné une large dimension à notre
stage dans son service. Que ce travail
soit l'expression de notre gratitude
et de notre profonde admiration

A Monsieur le Professeur GILLY

Qu'il trouve ici l'expression de
notre profonde gratitude et de notre
admiration pour l'accueil qu'il nous
a réservé dans son service, pour l'ens-
-ignement qu'il nous a prodigué et
pour l'esprit de clarté et de rigueur
dont il s'est toujours efforcé de nous
pénétrer

A Monsieur le Docteur BRYON

Professeur Agrégé

Nous apprécions l'honneur qu'il nous
fait en acceptant de juger ce travail
et nous l'assurons de notre profonde
gratitude

A Monsieur le Medecin en Chef CRISTAU

Professeur Agrégé du Val de Grâe

Il nous a fait le grand honneur de nous
accueillir dans son service puis de nous
confier ce travail. Nous avons eu le pri-
vilège de bénéficier de l'étendu de son
expérience, de la précision et de la rigu-
eur de son jugement; qu'il veuille bien
trouver ici l'expression de notre profonde
reconnaissance

A Monsieur le Médecin en Chef THABAUT

Spécialiste des Hopitaux des Armées

Vous avez bien voulu nous recevoir avec
gentillesse et nous guider dans l' éla-
-boration de ce travail. Nous vous en
remerçons profondément

A Monsieur le Médecin Principal LARROQUE

Médecin des Hopitaux des Armées

Vous nous avez efficacement encouragé
et guidé pendant ce travail. Nous avons
su apprécié l'étendu de votre savoir
ainsi que votre dynamisme

A mes Maitres à la faculté

A mes Maitres à l'Hopital

Professeur VACHON

Que notre comportement futur soit
le plus souvent dans notre métier un
fidèle témoignage de notre reconnaissance

Professeur COLOMB

Professeur LESPIERRE

Docteur TOURNIAIRE

Docteur DESBROSSE

Docteur DERYEUX

Docteur BOUCHAYER

Docteur POMMATEAU

Médecin en Chef GARREL

Atout le Personnel du Service de "Médecine "A" et du
Service de Dermatologie de l'Hopital BEGIN

A Monsieur le Médecin Général THALABARD

Directeur de l'école du Service de Santé des
Armées de LYON

A Momiieur le Médecin en Chef SEPETJIAN

Sous Directeur de l'école du Service de Santé
des Armées de LYON

A Tous les Cadres de l'école du Service de Santé des
Armées de LYON

" Ne reste pas en terrain plat
Ne monte pas trop haut
Le plus beau coup d'œil sur le monde
Est à mi pente"

NIETZCHE

INTRODUCTION

Historique de la L.A.I.

2

I - Période de présomption

II - Période d'individualisation

III - Période de publication et de controverse

A - individualisation

B - évolution

C - thérapeutique

Présentation de notre observation

5

COMMENTAIRES

17

I - ETIOLOGIE

18

A - Age

B - Sexe

C - Race et aspect géographique

D - Antécédents

1 - les médicaments

a) Etiologie médicamenteuse prouvée

b) phénomènes allergiques

2 - les antécédents évoquant un processus dysimmunitaire

E - Résumé

F - Notre malade

II - SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE

26

A - Signes de début

1) début aigu

2) début subaigu

B - Période d'état

1 - Signes cardinaux

- a) signes généraux
- b) signes cutanés
- c) les adénopathies
- d) l'hépatosplénomégalie

2 - Signes accessoires

- a - manifestations ostéo articulaires
- b - manifestations respiratoires
- c - manifestations de la sphère O.R.L.
- d - manifestations diverses

C - Résumé

D - Notre malade

III - ETUDE BIOLOGIQUE

45

A - Vitesse de sédimentation

B - Etude hématologique

1) hémogramme

- a) lignée érythrocytaire
- b) lignée leucocytaire
- c) lignée thrombocytaire

2) le myélogramme

- a - Pangalis
- b - les autres auteurs
- c - conclusion

3) La biopsie ostéo médullaire

- a - PANGALIS
- b - les autres auteurs
- c - conclusion

4) Etude enzymatique des érythrocytes et leucocytes

C - Etude des protéines sériques

1) hyperprotéinémie

- a - hyperprotéinémie
- b - étude électrophorétique
- c - analyse immunoélectrophorétique
- d - dosage sérique des immunoglobulines

2) Cryoglobuline

3) Protéine de BENCES-JONES

D - Les autres données immunologiques

1) les agglutinines

2) le complément

3) les auto-anticorps

- a - les anticorps anti-muscles lisses
- b - autres anticorps

4) Autres perturbations du système immunitaire

- a - le facteur rhumatoïde
- b - les cellules L.E.
- c - réaction sérologique syphilitique
- d - autres anomalies
- e - déficit en facteur VII

5) Conclusion

E - Etude des systèmes lymphocytaires T et B

1) Le test des rosettes

a - test de rosette E

b - test de rosette E A

c - test de rosette E A C

2) le test de transformation lymphoblastique

a - test de T T L non spécifique

b - test de T T L spécifique

3) Les tests cutanés

4) Etude

F - Etude du terrain

1 - système H L A

2 - Etude chromosomique

a - Etude de VOLK

b - Etude de HOSSEFELD

G - Conclusion

H - Notre malade

IV - ETUDE ANATOMO PATHOLOGIQUE

62

A - Etude histologique du ganglion

1 - Etude au microscope optique

a - la néogénèse vasculaire

b - la prolifération cellulaire

c - le dépôt interstitiel

d - autres caractères

2 - Etude ultrastructurale

3 - Etude immunohistologique

a - l'immunofluorescence

b - l'immunoenzymologie

B - Etude de la rate

1 - La pulpe blanche

2 - La pulpe rouge

C - Etude historique des autres organes

1 - le foie

2 - la peau

3 - le poumon

4 - les autres organes

D - Notre malade

V - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

74

A - Affection bénigne

1) adénite nodulaire spécifique

a - mononucléose infectieuse

b - toxoplasmose

2) adénite diffuse spécifique

a - adénite post vaccinale

b - adénopathie secondaire ou hydantoïne

B - Affection maligne

1) Maladie de HODGKIN

2) Lymphome malin lymphoépithélioïde

- a - cliniquement
- b - sur le plan histologique
- c - sur le plan immunologique
- d - résumé

3) Sarcome immunoblastique

VI - Place nosologique de la L.A.I.

85

- A - La L.A.I. est-elle une variété de lymphome ?
- B - La L.A.I. est-elle une adénite réactionnelle ?
- C - la L.A.I. et adénopathie dysimmunitaire et pseudo-lymphomateuse
 - 1 - A.D.P.L. de type I
 - 2 - A.D.P.L. de type II
 - 3 - définition de la L.A.I.
 - 4 - Problème des limites morphologiques de malignité
- D - Notre malade

VII - MODALITES EVOLUTIVES

87

- A - Evolution favorable
 - 1 - rémission stable
 - 2 - rémission partielle ou rechute
- B - complication (sauf la dégénérescence maligne)
 - 1 - les infections
 - 2 - les hémorragies
 - 3 - les complications thrombo-emboliques

- 4 - la pancytopénie
- 5 - les autres complications

C - la dégénérescence maligne

- 1 - Maladie de HODGKIN
- 2 - Leucémie aigue
- 3 - Dégénérescence sarcomateuse
 - a- cadre nosologique
 - b - circonstance de découverte
 - c - au plan histologique
 - d - au plan immunologique
 - e - apparition du sarcome
 - f - pronostic
 - g - problème soulevé par cette transformation maligne

D - Evolution fatale

- 1 - le mode évolutif
- 2 - la cause du décès
- 3 - à l'autopsie

E - Notre patient

VIII - TRAITEMENT

101

A - Modalités thérapeutiques

- 1 - Abstention thérapeutique
- 2 - les thérapeutiques isolées
 - a - la corticothérapie
 - b - la chimiothérapie
 - c - la radiothérapie
 - d - le lévamisole

3 - Les associations thérapeutiques

- a - chimiothérapie et corticothérapie
- b - chimiothérapie et radiothérapie
- c - chimiothérapie et lévamisole
- d - corticothérapie, splénectomie + radiothérapie
- e - corticothérapie et splénectomie

4 - Etude comparative

B - Indications

- 1 - abstention thérapeutique
- 2 - corticothérapie
- 3 - chimiothérapie
- 4 - traitement d'appoint

C - Notre malade

IX - ETHIOPATHOGENIE DE LA LYMPHADENOPATHIE ANGIO-IMMUNOBLASTIQUE

113

A - Physiopathologie

- 1 - première hypothèse
- 2 - hypothèse actuelle
 - a - prolifération du système lymphocytaire
 - b - diminution des lymphocytes T

3 - Hypothèse de NIEMAN

B - Ethiopathogénie

- 1 - rôle déclenchant de stimulation antigénique
 - a) faits expérimentaux
 - b) en pathologie humaine

2-les agents étiologiques

a - les médicaments

b - les virus

3 - le mécanisme étiopathogénique

a - médicaments et virus

b - rôle du terrain

C - Conclusion

D - Notre malade

CONCLUSION

I N T R O D U C T I O N

Sous le terme d'adénopathie dysimmunitaire, DELSOL (19-20) regroupe diverses altérations histologiques du ganglion, associées parfois à des manifestations cliniques et biologiques de dysfonctionnement immunitaire. Cette appellation a pour cet auteur l'avantage d'une certaine plasticité ; elle permet d'englober diverses altérations qui vont de la simple réaction ganglionnaire due à des agents divers, à certaines affections, où le mécanisme physiopathologique et l'avenir évolutif nous échappent encore : la lymphadénopathie angio-immunoblastique (L.A.I.), le lymphome de LENNERT, et certains états dits intermédiaires.

Le cas que nous allons étudier a fait évoquer une de ces altérations pathologiques : la lymphadénopathie angio-immunoblastique (L.A.I.). L'intérêt de cette observation est de trois ordres :

- 1) Les difficultés du diagnostic, car la symptomatologie est incomplète,
- 2) l'apparition d'une dégénérescence sarcomateuse au niveau du voile du palais,
- 3) le décès du patient dans un tableau de lymphoblastosarcome leucémique.

HISTORIQUE DE LYMPHADENOPATHIE ANGIO- IMMUNOPLASTIQUE

L'évolution des idées sur la LAI peut se schématiser en trois périodes : d'une part une période de présomption, puis l'individualisation de l'affection, enfin l'apparition de nombreuses publications et controverses.

Certains auteurs avaient déjà décrit avant 1973 des modifications inhabituelles au cours de la maladie de Hodgkin ou de lymphome non hodgkinien.

En 1967, DACIES (16) décrit un plasmocytome lymphoïde s'accompagnant d'adénopathies, de splénomégalie et d'une anémie hémolytique avec test de Coombs positif.

L'année suivante, LENNERT (60) publie un article intitulé : " la lymphogranulomatose riche en cellules épithélioïdes". Les quinze cas qu'il rapporte présentent plusieurs caractères les différenciant de la maladie de Hodgkin. Il note en effet l'absence de cellules de STERNBERG, un âge très avancé, une plasmocytose nette avec des réactions allergiques très fréquentes.

En 1972, FLANDRIN (33) présente sous le terme de "sarcomatose ganglionnaire diffuse à différenciation plasmocytaire" huit observations d'un syndrome immuno prolifératif avec anémie hémolytique auto-immune et hypergammaglobulinémie polyclonale. Sur les lames des biopsies ganglionnaires, l'auteur remarque un polymorphisme cellulaire extrême.

Peu de temps après LEJEUNE (59) rapporte à son tour un cas de plasmocytome ganglionnaire associant des polyadénopathies diffuses, une anémie hémolytique auto-immune et une hypergammaglobulinémie polyclonale.

Toujours en 1972 WESTERHAUSEN (128) différencie dans le lymphoréticulosarcome, un syndrome immunoprolifératif chronique caractérisé par l'existence d'une paraprotéinémie, d'une cryoglobulinémie et d'une

hypergammaglobulinémie polyclonale.

C'est en 1973 que LUKES et TINDLE (65) individualisent pour la première fois la lymphadénopathie angio-immunoblastique (LAI). Son diagnostic est fondé sur l'analyse histologique du ganglion avec présence d'une néogénèse vasculaire, d'une prolifération cellulaire polymorphe comportant des immunoblastes, dépôt interstitiel de substance amorphe acido-phile. Au plan clinique on retrouve fréquemment une altération de l'état général, fièvre, rash cutané et adénopathies diffuses. Au plan biologique sont retrouvées une gammapathie monoclonale ou polyclonale, une anémie hémolytique auto-immune et diverses altérations témoignant d'une atteinte du système immunitaire. Les auteurs définissaient l'affection comme une prolifération non néoplasique hyperimmune de cellules du système B avec exagération de la transformation lymphocytaire en immunoblastes et plasmocytes.

L'année suivante, FRIZZERA, MORAN et RAPPARPORT (36) publièrent quinze observations pouvant rentrer dans le cadre de cette nouvelle entité. LUKES et TINDLE (66) rapportent à leur tour en 1975 une étude rétrospective de trente deux cas sélectionnés sur des critères purement histologiques. Sur ces mêmes critères ils ne retiennent pas les observations de FLANDRIN (33) et de WESTHER HAUSEN (128).

Depuis plusieurs auteurs signalent des observations semblables, mais sous des titres divers : DIEBOLD (22) parle d'hyperplasie lymphoïde immunoblastique pseudotumorale : RADASKIEWICZ et LENNERT (93) de lymphogranulomatose X, CHELLOUL (13) de lymphadénite hyperergique, enfin DELSOL (18) propose plus récemment le terme d'adénopathie dysimmunitaire et pseudolymphomateuse.

Des controverses parfois vives (34.76) ne manquent pas en effet de se manifester sur plusieurs plans :

A - Tout d'abord sur le plan de l'individualisation de l'affec-
tion :

Si certains auteurs (76) nient l'existence de celle-ci, n'en faisant qu'une modalité particulière de réaction ganglionnaire à la toxoplasmose, le principal problème réside dans sa définition. LUKES (65.66) et d'autres (36.69.75.77.82.87.93) considèrent que le diagnostic ne peut être fait qu'au vu des critères histologiques : les signes cliniques n'ont qu'une valeur d'orientation. Inversement certains (13.26.33.42) exigent

l'association de signes histologiques de dysfonctionnement immunitaire pour parler de lymphadénopathie angio-immunoblastique. (L.A.I.)

DELSOL (18-19) propose donc de regrouper sous le terme d'adénopathie dysimmunitaire et pseudolymphomateuse plusieurs manifestations histologiques, cliniques et immunologiques. Certains de ces signes les différencient parfois de la lymphadénopathie angio-immunoblastique (L.A.I.) qui est pour l'auteur une dénomination trop contraignante. Une telle dénomination permettrait de regrouper à la fois la lymphadénopathie angio-immunoblastique (L.A.I.) et des altérations ganglionnaires souvent très proches sur le plan morphologique et clinique comme le lymphome de LENNERT.

B - Le deuxième sujet de controverse concerne le devenir évolutif de l'affection :

En 1974, FRIZZERA (36-37) affirme la bénignité de l'affection, qui, selon lui, ne présente aucun caractère de malignité.

En 1975, la courte survie des malades atteints de l'affection et la description de 3 cas de dégénérescence sarcomateuse (66) font considérer cette maladie comme une affection grave (121). Par la suite, de nombreux auteurs (31-49-81-92-105-118-119-120-131) constatent l'apparition de sarcomes immunoblastiques au cours de l'évolution de la lymphadénopathie angio-immunoblastique (LAI). Cette possibilité évolutive particulière fait considérer cette affection comme un état prélymphomateux (22-24-57-81). Actuellement pour la plupart, cette affection dysimmunitaire serait au départ bénigne, mais pourrait évoluer sous l'action de divers agents (81) vers une transformation maligne. Cependant certains nient encore une telle éventualité (13-83).

C - Enfin le troisième sujet de discorde est l'attitude à prendre devant ce désordre immunitaire :

En 1974, FRIZZERA (136-37) propose un traitement symptomatique. FLANDRIN (32) préconise l'emploi d'une chimiothérapie lourde. Il est rejoint dans ce sens par d'autres (75-81). La même année MATHE (70) est partisan d'une corticothérapie, reprochant avec d'autres auteurs (43-57) la trop grande agressivité de la chimiothérapie. Pour LUKES (66) il n'existe pas de différence significative obtenue par l'une ou l'autre thérapeutique. Récemment le lévamisole a été proposé avec des résultats intéressants (7-29).

PRESENTATION DE NOTRE OBSERVATION

Monsieur GER Emile (dossier⁷⁷ n° 63649) est un patient de 68 ans hospitalisé à l'Hôpital d'Instruction des Armées BEGHIN en octobre 1976 pour une tuméfaction inguino-crurale gauche.

I - L'étude des antécédents permet de retenir :

- une bronchopathie chronique
- une efflorescence ganglionnaire depuis l'enfance survenant au cours d'épisodes infectieux et rapidement régressifs.

En 1973 devant la persistance d'une adénopathie cervicale droite apparue au cours d'une nouvelle poussée ganglionnaire, une biopsie est décidée. L'examen anatomo-pathologique (Docteur THABAULT) conclut : " la structure lymphoïde d'ensemble est conservée. On note cependant une hypertrophie des centres germinatifs avec de nombreux macrophages à corps tangible ; aspect inflammatoire chronique sans caractère de spécificité".

II - L'affection réapparaît en juillet 1976 avec la survenue d'une adénopathie inguinale gauche, non douloureuse. L'état général est alors excellent. Il n'existe pas de contexte infectieux, de prise de médicaments au long cours, de rash cutané. Aucun épisode allergique antérieur n'est noté. On retient cependant un prurit anal isolé "Sine materiae" datant de février 1976, survenant par poussées et calmée par le phénergan.

A l'entrée, l'adénopathie présente 15 cm environ dans son plus grand axe ; indolore, dure, adhérente au plan profond, elle est située au pli inguinal-crural gauche. Il n'existe pas d'autres ganglions périphériques. On ne note pas d'hépatomégalie ou de splénomégalie, mais on retient un purpura pétéchial d'origine vasculaire. Le malade pèse 72 kg pour 1 m 81.

Au plan biologique :

- le ionogramme sanguin et urinaire est normal.
- La numération de formule sanguine montre :

G B : 11 500 elt/mm³ avec

polynucléaires neutrophiles	64 %
éosinophiles	1 %
lymphocytes	35 %

G R : 4 800 000 elt/mm³ avec

une hémoglobine	16,5 g/l
une hématocrite	46,5 %

- la vitesse de sédimentation est à 25 mm à la 1ère heure et 40 mm à la 2ème heure

- le fer sérique est à 129 μ g/100^{cc} avec un coefficient de saturation sidérophilique à 43 %

- il n'existe pas d'altération des constantes hépatiques

- la rectoscopie ayant éliminé une cause ano-rectale l'exérèse chirurgicale est décidée : le chirurgien note "une volumineuse adénopathie inguinale gauche d'origine indéterminée (recherche d'une lésion primitive négative). Incision le long du canal inguinal. Exérèse de plusieurs ganglions confluents situés au contact de l'aponévrose du grand oblique".

L'examen anatomopathologique (Dr THABAUT) précise :

" Une volumineuse formation lymphoïde de 15 cm sur 5 cm environ, ovoïde. La structure est profondément modifiée : le sinus périphérique persiste libre, mais les follicules ont disparu de la zone corticale et l'ensemble du parenchyme apparaît homogénéisé par une nappe de cellules polymorphes : lymphocytes les plus nombreux mais aussi cellules à noyau volumineux, irrégulier, nucléolé, à cytoplasme basophile : immunoblastes et assez nombreuses cellules d'assez grande taille, à cytoplasme éosinophile, noyau à encoche claire : cellule histocytaire : par ailleurs la richesse vasculaire est très grande pour la forme de capillaires à endothélium souvent

turgescent, à lumière congestive. Dans certaines zones, la capsule apparaît infiltrée par des lymphocytes. La réaction histochimique au P.A.S. met en évidence la présence de quelques amas, interstitiels d'une substance P.A.S. positive. Cet aspect histologique évoque le diagnostic de lymphadénopathie angio-immunoblastique". (L.A.I.)

Ces lames furent montrées à deux autres anatomo-pathologistes. Pour l'un "les critères histologiques et cytologiques présents dans ces préparations sont suffisants pour porter le diagnostic d'adénopathie angio-immunoblastique". l'autre estime que "la prolifération vasculaire ne présente pas une structure aussi arborisée que celle que l'on attendrait d'une adénomégalie angio-immunoblastique ; mais surtout il manque pour ce diagnostic les critères immunologiques. Le diagnostic évoqué est celui d'un lymphome malin à cellule centro-folliculaire à minima".

★ Devant ce résultat, les examens sont complétés au plan immunologique :

- électrophorèse des protéines sanguines.

protéines totales	:	75 g/l
albumine	:	61 %
α_1 globuline	:	4 %
α_2 globuline	:	10 %
β_1 globuline	:	7 %
β_2 globuline	:	5 %
γ globuline	:	13 %

- immunoélectrophorèse des protéines sanguines.

Ig A	:	2,15 g/l
Ig M	:	1,05 g/l
Ig G	:	11 g/l.

- test au latex et au Waler Rose négatifs,
- test de COOMBS direct et indirect négatif,
- absence d'agglutinines, d'anticorps antinucléaire, anti-mus-

cle lisse, anti-mitochondrie, anti-myocarde, anti-muscle strié, anti-peau et anti-thyroïdien,

- pas d'antigène Hbs

- complément : 1,10g/l (N = 1 à 1,50 g/l)

- test Rosettes mouton 24 % (N = 40 %)

- test de transformation lymphoblastique à la phytohémagglutinine : témoin 2,4 cellules transformées pour 100

- malade : 30,9 cellules transformées pour 100

(N = 60 & 80 %)

- test d'immunofluorescence sur coupe ganglionnaire
secrétion : d'Ig. A et d'Ig. G.

* L'exploration de l'extension de cette lymphopathie est
entreprise :

- radiographie pulmonaire normale,

- squelette complet, pas d'anomalie,

- lymphographie : (Dr FLAGEAT) sur le plan fonctionnel
"voies canaliculaires opacifiées, absence d'image d'arrêt, d'amputation ou de déviation, la citerne de PECQUET est de petite taille. Il existe un double abouchement du canal thoracique à gauche et à droite dans les voies veineuses.

Sur le plan morphologique, atteinte globale de tous les ganglions sans image de ganglions sains : les ganglions inguinaux iliaques, latéro-aortique, du creux sus-clairculaire et de la région latéro-cervicale bilatérale sont atteints. Les ganglions sont discrètement hypertrophiés, leurs contours sont relativement réguliers, leur plage non homogène avec un aspect microlacunaire ; il n'existe pas de déviation des uretères.

Conclusion : atteinte diffuse des ganglions avec aspect microlacunaire correspondant à un hémato-sarcome non hodgkinien".

- urographie intraveineuse normale,

- scintigraphie hépato-splénique normale,
- myelogramme normal de même que la biopsie médullaire (Dr THABAUT).

III - EVOLUTION

A/ - Parallèlement à l'adénopathie inguinale gauche est découverte une tuméfaction palatine.

Une cause locale est éliminée ; des tomographies de la face sont entièrement normales ; une biopsie montre (Dr THABAUT) : "une muqueuse palatine sans anomalie notable ; en profondeur, un tissu fibreux avec, à une extrémité du prélèvement, du tissu lymphoïde dense à cytologie polymorphe : lymphocyte, lymphoblaste et immunoblaste". L'aspect histologique est considéré comme non spécifique.

Au mois de décembre 1976, le malade se plaint d'une augmentation brutale de cette tuméfaction. Celle-ci s'accompagne de douleurs violentes à irradiation auriculaire gauche.

L'examen constate une adénopathie sous-maxillaire gauche dure et mobile, et d'autre part un changement d'aspect de la tuméfaction devenue volumineuse, de 4 cm de diamètre. Elle siège sur la moitié gauche de la voûte palatine avec une ulcération à bords végétants mais il n'existe pas d'induration.

La scintigraphie salivaire est normale, mais les tomographies pratiquées montrent alors : "une volumineuse opacité des parties molles de l'hémipalais gauche, prédominante à la partie postérieure, avec opacité du fond du sous maxillaire gauche dont la paroi inférieure paraît lysée". (Dr. REYNAUD).

Une nouvelle biopsie est pratiquée (Dr. THABAUT). "Sous un revêtement malpighien hyperplasique, le chorion est occupé de façon diffuse par une prolifération en nappe, de cellules assez monomorphes de grande taille à cytoplasme hyperbasophile, à noyau volumineux, arrondi, polynucléé. Présence de plage interstitielle d'une substance éosinophile aux colorations standards, positive à la réaction cytochimique au " P.A.S.".

Le réseau réticulinique est dense. A ce niveau, l'aspect histologique est celui d'un sarcome immunoblastique".

Au vu de cette lame, le Docteur THABAUT reprendra l'étude anatomo-pathologique de la première biopsie du voile du palais pratiquée le 6 mai 1976 et confirmera son diagnostic d'altération inflammatoire non spécifique. Il reprendra de même les lames de la biopsie ganglionnaire cervicale de 1973 et maintiendra ses conclusions.

Un traitement chimiothérapique est entrepris en janvier 1977.

Le malade reçoit le 3 janvier 1977 :

ENDOXAN	290 mg/j.	de J ₁ à J ₄
V. M. 26	40 mg/j.	J ₂
NATULAN	100 mg/j.	de J ₃ à J ₁₀
SOLUPRED	80 mg/j.	de J ₃ à J ₁₀

La tolérance est parfaite sur le plan hématologique et l'on assiste à une régression spectaculaire de cette lésion palatine.

Cependant 15 jours après la fin de cette cure, le malade constate une nouvelle poussée évolutive de la tuméfaction palatine avec extension latérale et gingivale.

Le 7 février 1977, le même protocole est administré au patient. On constate alors une bonne régression para-médiane de la tumeur, mais aucun effet sur l'extension latérale. Devant l'efficacité incomplète et temporaire du traitement chimiothérapique, une radiothérapie est envisagée.

Le patient reçoit une dose de 4 500 rad en 40 jours à raison de cinq fractions par semaine, par deux faisceaux latéraux opposés sur un volume cible englobant l'oropharynx, le rhinopharynx, et la cavité buccale. (Pr GARRETA). Le résultat est spectaculaire ; on constate la disparition complète en avril 1977 de la tuméfaction. Cependant le malade se plaindra dès lors de troubles mineurs à type de hyposialorrhée, de prurit nasal et obstruction nasale chronique.

B/ - L'évolution va dès lors être marquée par trois phases sur le plan chronologique et clinique.

1) Localisation médiastinale.

Le 16 mai 1977 soit un mois après la fin de la radiothérapie, l'examen clinique est normal en dehors d'une lésion de grattage lichenifiée de la marge anale et de la région fessière en rapport avec le prurit incessant.

- les examens biologiques montrent : une vitesse de sédimentation à 6 mm à la lère heure ; l'hémogramme est normal en dehors d'une petite hyperleucocytose à 10 600 Blancs, les plaquettes sont à 230 000 ; électrophorèse et immunoélectrophorèse sans anomalie.

- Par contre la radiographie pulmonaire découvre un élargissement du médiastin supérieur avec une opacité latéro-trachéale droite. On pratique alors une phlébographie où l'on constate "un élargissement du médiastin supérieur en rapport avec une adénopathie refoulant le bord gauche de la veine cave supérieure sans signe d'envahissement : cette adénopathie est latéro-trachéale droite". (Dr. GUITOU ; Dr. REYNAUD).

Le malade reçoit une troisième cure de chimiothérapie identique aux précédentes. La tolérance clinique et hématologique est excellente, mais la non-régression de l'image médiastinale fait envisager à nouveau un traitement radiothérapique. Il commencera le 16 juin 1977 jusqu'au 18 juillet 1977, et sera délivré au niveau des différents volumes, cervical, sus-claviculaire médiastinal, une dose de 4 000 rad. en quatre semaines à raison de cinq fractions par semaine (Pr. GARETTA). La tolérance clinique et hématologique est bonne, et l'on note une disparition presque complète de l'opacité latéro-trachéale.

2) localisation abdominale et cervicale

Le 17 octobre 1977, alors que l'état clinique était parfait depuis trois mois, apparaît brutalement une douleur de la fosse iliaque gauche, sans trouble de transit, sans vomissements, sans troubles urinaires. Cette douleur résiste aux antalgiques courants et entraîne une anorexie avec asthénie et insomnie.

- l'examen est normal sur le plan clinique. On note cependant un amaigrissement de 6 kg en cinq mois. Il n'y a pas de fièvre.

- au plan biologique, la numération de formule sanguine est normale, la vitesse de sédimentation est à 55 mm à la 1ère heure. L'électrophorèse montre :

protides totaux	65g/l
albumines	59 %
α_1 globulines	4 %
α_2 globulines	11,6 %
β_1 globulines	7,3 %
β_2 globulines	5,8 %
γ globulines	12,1 %

- le contrôle lymphographique met en évidence une volumineuse tuméfaction ganglionnaire que confirme l'urographie intraveineuse : " l'uretère gauche dans sa portion sous-pyelique est dévié en dehors, en regard de L₃ - L₄ circonscrivant une ombre adénopathique lomboabdominale volumineuse".

- le lavement baryté et le transit du grêle sont normaux.

- Au cours de cette hospitalisation réapparaissent deux adénopathies + l'une cervicale droite basse prenant en quelques jours des proportions importantes (taille d'une grosse amande).

+ l'autre médiastinale qui avait été irradiée.

Une quatrième cure de chimiothérapie est proposée comprenant le même protocole que les précédentes. Le résultat est remarquable tant sur le plan local où l'on note la disparition des douleurs abdominales et la régression de l'adénopathie cervicale basse à la taille d'un petit pois, que sur le plan général : le malade reprend appétit et entrain.

3) généralisation sarcomateuse

Le 9 novembre 1977, le malade est hospitalisé une semaine avant la date prévue pour la réapparition de douleurs de la fosse iliaque gauche. On constate une importante altération de l'état général avec anorexie, amaigrissement de 3 kg, insomnie, température. Le malade présente un zona intercostal gauche ulcéronécrotique et hyperalgique au niveau de D₇ - D₈ - D₉ .

- à l'examen on perçoit chez ce patient amaigri une adénopathie cervicale gauche de 4 cm, une splénomégalie à un travers de doigt, une hépatomégalie à trois travers de doigt. Au niveau du palais, il n'existe pas de récédive,

- sur le plan biologique, on ne note pas d'anémie, l'hyperleucocytose a disparu, mais il apparaît dans le sang périphérique des éléments blastiques. Les plaquettes sont à 128 000/mm³,

- la vitesse de sédimentation est à 40 mm à la 1ère heure, l'immunoélectrophorèse est normale,

- le myelogramme montre un "envahissement par des cellules polymorphes, à rapport nucléo-cytoplasmique élevé, au cytoplasme peu abondant et le plus souvent inexistant. Les noyaux sont arrondis, de taille variable ; la chromatine est jeune, finement ponctuée, vacuole intra-nucléaire, absence de granulations intracytoplasmiques ; cytoplasme P.A.S. positif ; envahissement par des cellules blastiques de type lymphoblaste plus ou moins atypique". (Dr THABAUT).

- à la radiographie on constate un élargissement important du champ médiastinal avec apparition d'une opacité infiltrante sus-hilaire droite,

- une biopsie de l'adénopathie cervicale gauche est alors pratiquée (Dr . THABAUT) : "la structure du ganglion n'est plus reconnaissable : nappes cellulaires diffuses, dépassant par endroits la capsule, tassées les unes contre les autres, ou bien séparées par un tissu conjonctif hypervascularisé ou même des nappes hémorragiques, le réseau réticulaire est très dense, entourant des groupements pauci-cellulaires ou même chaque cellule. Les cellules sont de grande taille, ont un rapport nucléo-

cytoplasmique relativement élevé, un cytoplasme faiblement basophile, en général un noyau le plus souvent arrondi, à chromatine fine, possédant de 1 à 3 nucléoles volumineux, irréguliers. Certaines cellules plus rares, ont un cytoplasme hyperbasophile, d'autres sont très volumineuses à noyaux polylobés.

Donc aspect histologique de lymphosarcome diffus de type lymphoblastosarcome (O. M. S.) ou à cellules centro-folliculaires, grandes cellules à noyau non encoché (LUKES) ".

Devant cette aggravation une cinquième cure de chimiothérapie est entreprise selon le protocole A. V. E. C.

Le 25 novembre 1977 le malade reçoit :

ADRIABLASTINE	J ₁	40 mg/m ²	soit 71 mg
V M 26	J ₂	60 mg/m ²	soit 108 mg
ENDOXAN	J ₃ , J ₄	300 mg/m ²	soit 540 mg
SOLUPRED	J ₄ à J ₁₀	40 mg/m ²	soit 71 mg

L'évolution est marquée par l'augmentation monstrueuse du foie et de la rate, l'apparition d'un ictère rétionnel, la généralisation du zona. Le malade décède le 5 décembre 1977 dans un tableau septicémique terminal.

IV - L'AUTOPSIE

On découvre un envahissement diffus de toutes les chaînes ganglionnaires profondes (médiastinales, latéro-aortique, splénique). Tous les ganglions sont hypertrophiés, durs, d'aspect rouge sombre à la coupe, de taille variable. Cependant on découvre une adénopathie à la face antérieure du pancréas de la taille d'une mandarine, polylobée, dure, adhérente au pancréas.

Au niveau médiastinal : on découvre de multiples adénopathies interbronchiques, inter trachéo-bronchiques, et une volumineuse adénopathie polylobée de la taille d'une grosse mandarine, paratrachéale droite.

Le reste du parenchyme médiastinal est truffé d'adénopathies de tailles variables ayant toutes un aspect rouge sombre à la coupe. Le poumon ne présente aucune altération.

Au niveau abdominal : le foie pèse 2,2 kg et présente une efflorescence de micronodules blanchâtres reposant sur une base indurée. A la coupe, infiltration diffuse du parenchyme par un processus fibreux, blanchâtre, dur, sans limitation nette, évoquant une localisation hépatique, de lymphosarcome. La rate est hypertrophiée (280 g), mais normale à la coupe. Les autres viscères avaient un aspect normal.

A l'examen anatomopathologique des différents prélèvements on note : "adénopathie sous-mésentérique, formation lymphoïde à structure totalement remaniée, nappes cellulaires polymorphes et particulièrement riches en grandes cellules à rapport nucléo-cytoplasmique élevé, noyaux monstrueux polylobes, plurinucléés, de type Sternbergien. Ces nappes cellulaires effacent le sinus périphérique et envahissent la capsule ; l'aspect histologique sur ce ganglion est celui d'un lymphosarcome pléomorphe.

Adénopathie de la racine du mésentère : même image de lymphosarcome.

Adénopathie latérotachéale droite : image du lymphosarcome identique à celle de l'adénopathie sous-mésentérique.

Le prélèvement hépatique : les espaces portes sont infiltrés de cellules lymphosarcomateuses que l'on retrouve parfois également dans les sinusoides.

Les constatations nécrophiques confirment donc un lymphosarcome pléomorphe au stade V avec localisation hépatique.

En résumé il s'agit d'un homme de 68 ans dans les antécédents duquel on retient une efflorescence ganglionnaire fréquente depuis l'enfance au cours d'épisodes infectieux ; il présente en 1976 une adénopathie

inguinale pour laquelle l'aspect histologique fait évoquer le diagnostic de lymphadénopathie angio-immunoblastique (L.A.I.) bien qu'il n'existe par ailleurs aucun stigmate biologique ou immunologique de l'affection ; la maladie évolue par la suite selon le mode sarcomateux, d'abord à localisation palatine, puis ganglionnaire médiastinale et lomboaortique, enfin généralisée ; l'association d'une chimiothérapie et d'une cobaltothérapie, n'entraîne que des rémissions temporaires avec une survie de 1 an et demi.

C O M M E N T A I R E S

L'observation de ce malade nous a paru intéressante à rapporter pour plusieurs raisons :

- Le diagnostic est discutable ; il fut uniquement posé sur des caractères histologiques. Notre malade n'a jamais présenté d'altérations hématologiques de type anémie hémolytique auto-immune, de cryoglobulinémie, ou de dysprotéinémie monoclonale ou polyclonale.

- L'évolution fut marquée par la présence d'une dégénérescence sarcomateuse d'une lésion non spécifique au début. Le type histologique était un sarcome immunoblastique.

- Enfin l'évolution finale est elle aussi particulière : le type histologie retrouvé à la phase terminale est celui d'un lymphosarcome pléomorphe.

Nous allons donc nous efforcer lors de l'étude ultérieure d'intégrer aux cas décrits dans la littérature jusqu'alors, les signes cliniques, biologiques anatomo-pathologiques et évolutifs de notre malade.

.../...

I - ETIOLOGIE

A - AGE

Sur 309 cas recueillis dans la littérature, nous remarquons (tableau I) que la lymphadénopathie angio-immunoblastique (L.A.I.) est une affection du sujet âgé. L'âge moyen est de 60 ans. Cependant si la majorité des cas se situe dans la fourchette allant de 50 ans à 80 ans, il faut noter que cette affection est apparue chez douze malades ayant moins de 40 ans. HOWARTH (49) a même décrit cette maladie chez un enfant de 7 ans.

B - SEXE

Il n'apparaît pas de différences très significatives puisque l'affection est notée dans 131 cas chez la femme soit 42 %, et dans 176 cas chez l'homme, soit 58 %. On retiendra cependant une légère prédominance masculine.

C - RACE ET ASPECT GEOGRAPHIQUE

L'affection a été décrite dans la plupart des continents. En effet elle a été notée pour la première fois dans le continent Nord Américain : Etats-Unis (66), Canada (1.5.14), puis elle fut observée en Europe dans divers pays : Scandinavie (29), France (32. 69), Grèce (131), Turquie (113), Pays de l'Est Européen (118) ; Enfin l'Afrique du Sud (51) et l'Australie (72) rapportèrent quelques cas.

Nous n'avons à notre connaissance aucun article mentionnant la présence de la lymphadénopathie dans les pays asiatiques ou chez des sujets de race jaune, la lymphadénopathie angio-immunoblastique (L.A.I.) atteint aussi bien les sujets de race noire que de race blanche, mais une étude systématique n'a pu être entreprise à cause de l'imprécision des différentes observations.

D - ANTECEDENTS

Deux types d'antécédents sont à retenir : prises médicamenteuses accompagnées ou non d'allergie ou phénomènes évoquant un processus immunitaire.

TABLEAU N° 1

- 19 -

AUTEURS	Cas	Age extrême	Age moyen	Sexe				AUTEURS	Cas	Age	Sexe			
				F	M	N	B				F	M	N	B
LSOL	9	17 - 73	55	4	5	-	-	ARU-ZARHA	1	66	1	0		
JARDIN	5	47 - 76	66	1	4	-	-	ASHER	1	78	1	0		
ANDRIN	13	47 - 80	61	5	8	1	12	AVERBACK	1	75	1			
SSEFFELD	2	32 - 45	39	0	2	-	-	BENSA	1	67	0	1		
OBSON	3	39 - 75	52	1	2	3	0	CHELLOUL	1	44	1			
US	2	26 - 62	44	1	1	-	-	COOPERBERG	1	83	1			
SSANA	4	55 - 64	60	2	2	-	-	DARNIS	1	71	0	1		
ES	32	23 - 92	57	19	13	4	23	DIEFOLD	1	61	0	1		
THE	4	41 - 69	55	1	3	-	-	ELLEGARD	1	71	1	0		
7	3	38 - 66	55	0	3			FISHER	1	28	0	1		
GE	13	28 - 84	58	4	9	-	13	GIRALT	1	66	0	1		
RE	14	45 - 88	65	7	7	-	-	HORNE	1	79	0	1		
IFIANI	84	---	62	38	46	-	-	HOWARTH	1	7		1		
MAN	6	39 - 71	61	4	2	-	-	ISEMAN	1	66	1	0		1
IT	2	65 - 72	69	1	1	-	-	KESSLER	1	57		1		
ZANSKI	2	56 - 61	58	1	1	-	-	LAFES	1	78		1		
ASYILWICZ	50	21 - 84	60	27	23	-	-	MUNOZ	1	74	-	1		
NAUD	4	54 - 88	65	1	3	-	-	NAIUM	1	74	1			
HAIT	3	65 - 75	71	1	2	-	-	ROMANENHOY	1	60	-	1		
ANET	2	45 - 64	55	0	2	-	-	PALUTYK	1	28	1			
AS	6	-	58	1	5	-	-	SCHULTZ	1	63	1	0		
N	8	46 - 68	57	2	6	-	-	SEBAHCUN	1	66	1			
								TANGUN	1	65	0	1		
								TOTH	1	77	1	0		
								TURKEL	1	59	0	1		
								VALDES	1	71	0	1	1	
								VOLK	1	62	0	1		
								WATANABE	1	75	0	1		
								YATAGANAS	1	33	0	1		
	280	17 - 92	58	121	159	18	48		29	62	12	18		

TOTAL 309 cas

Age limite : 7 - 92

Age moyen : 60 ans

Féminin : 42 %

Masculin : 58 %

1 - Les médicaments

a) Certains médicaments ont été mis en cause dans le déclenchement de l'affection. Leur responsabilité a pu être prouvée par la rétrocession des différents signes de la L.A.I. après arrêt de cette thérapeutique (14,9) et par la positivité des tests de transformation lymphoblastique spécifique avec le produit mis en cause. Ces produits pour la plupart n'ont cependant jamais entraîné de phénomènes allergiques.

La DIPHENYL HYDANTOINE (DILANTIN) est signalée dans quatre cas (37.56.66.77) ainsi que des EXTRAITS de FOIE à propos desquels SCHULT (106) a retrouvé des anticorps correspondants. De même la DOPA avec la TRIHEXY-PHENIDYLE (22) mais seuls les tests de transformation lymphoblastique et d'inhibition de migration leucocytaire avec la trihexy-phenidyle étaient positifs.

D'autres produits ont été incriminés après une absorption au long cours, mais il est difficile d'affirmer leur responsabilité en l'absence de preuves objectives. Ce sont : le GLUCONATE DE CALCIUM et la VITHAMINOTHERAPIE (95), ainsi que les SELS d'OR durant deux ans (127).

b) Sont incriminés également les produits ayant entraîné des manifestations allergiques à type d'érythème maculo-palpeuse, fièvre, prurit, arthralgies peu de temps avant le diagnostic (64 cas sur 294, soit 21,7 %). Le plus souvent c'est à l'occasion d'une poussée allergique que se fera le diagnostic.

Différents produits ont été signalés dans la littérature :

- d'abord les antibiotiques

Le groupe des β lactamines sont en cause dans 23 cas.

CHELLOUL (13) : 1 cas	RADASZKIEWICZ (93) : 1 cas
FRIZZERA (37) : 5 cas	REYNAUD(95) : 1 cas
FLANDRIN (32) : 4 cas	SCHAEFFER(105) : 1 cas
LUKES (66) : 4 cas	SEBAHOUN (107) : 3 cas

TABLEAU N° 2

- 21 -

AUTEURS	Allergie	Nombre de cas	AUTEURS	Allergie	Nombre de cas
ABU - ZARHA	0	1	MUNOZ	0	1
ASHER	0	1	NAHUM	0	1
AVERBACK	0	1	NATHAWANI	18	84
BENSA	0	1	NIEMAN	2	6
CHELLOUL	1	1	NOMANBOHY	0	1
COOPERBERG	0	1	PALUTKE	0	1
DARNIS	0	1	PETIT	1	2
DELSOL	3	9	PRUZANSKI	1	2
DIEBOLD	1	1	RADASZKIEWICZ	2	50
DUJARDIN	2	5	REYNAUD	2	4
ELLEGARD	0	1	ROCHANT	2	3
FISHER	0	1	ROUANET	0	2
FLANDRIN	4	13	SCHULTZ	0	1
GIRALT	0	1	SEBAHOUN	4	5
HORNE	0	1	TANGUN	0	1
HOSSEFELD	0	2	THOMAS	3	6
HOWARD	0	1	TOTH	0	1
ISEMAN	0	1	TRAN	1	8
JACOBSON	1	3	TURKEL	0	1
KALUS	0	2	VALDES	1	1
KESSLER	0	1	VOLK	0	1
LAPES	0	1	WATANABE	0	1
LESSANA	0	4	YATAGANAS	1	1
LUKES	6	22		64	294
MATHE	0	4			
MATL	3	3			
MEUGE	3	13			
MOORE	2	14			

MATZ	(72)	:	2 cas	THOMAS	(II6)	:	3 cas
MEUGE	(75)	:	I cas	YATAGANAS	(I3I)	:	I cas

La Gentalline, dans 5 cas.

DUJARDIN	(27)	:	I cas
MATZ	(72)	:	2 cas
THOMAS	(II6)	:	2 cas

Les Sulfamides dans 6 cas.

FRIZZERA	(37)	:	I cas	LUKES	(66)	:	I cas
THOMAS	(II6)	:	3 cas	MOORE	(77)	:	I cas

parmi les autres antibiotiques :

CHYMOCYCLINE	(75)	OXOZOCILLINE	(75)
--------------	------	--------------	------

Erythromycine : 4 cas

MATZ	(72)	:	3 cas
PANGALIS	(87)	:	I cas

SULFAMETHAZOLE et TRIMETHOPRIME (IO7)

Dans deux cas l'antibiothérapie n'est pas précisée (27)

- De nombreux autres produits sont retenus.

XYLOCAINE	(72,II7)
GRISEOFULINE	(66)
MALOTHANE	(I8,66)
NITRAZEPAM	(I8)
DOLIPOL	(II9)
ACIDE ACETYL SALICYLIQUE	(I8.66.87)
ENDOXAN	(93)
ANTI HISTAMINIQUE	(87)
AMIDOPYRINE et CAFEINE	(69)

- Les vaccinations ont pu aussi être révélatrices :

Dans deux cas les signes de l'affection sont apparus après l'administration d'un vaccin antigrippal (I8-II7) TURKEL (I20) note l'aggravation de la maladie après une vaccination anti-variolique (le malade avait une L.A.I. depuis trois ans diagnostiquée initialement comme maladie de HODGKIN).

- D'autres auteurs parlent d'intolérances médicamenteuses sans autre précision : DELSOL (I8).

NATHWANI (8I) rapporte I8 cas d'allergie parmi lesquelles sont incluses celles de PANGALIS (87) et de FRIZZERA (37) 5 cas).

Les phénomènes allergiques sont parfois anciens par rapport au début de la maladie (7.95.97.I07). Mais dans la majorité des cas (9I%) cette allergie coïncide avec le diagnostic de L.A.I.

2 - Les antécédents pathologiques évoquant un processus immunitaire sont retrouvés dans les principales publications (66-69)

Il peut s'agir :

- de polyadénopathies (I3,72,95,97,99,I07,I3I)
Celles-ci peuvent être généralisées et permanentes (72,95,I07,I3I) mais on note parfois la présence de poussées de polyadénopathies transitoires et régressives (I3,97). Le caractère histologique est dans tous les cas de type inflammatoire bénin et non spécifique.

- de thyroïdite auto-immune : thyroïdite de HASHIMOTO (5.II9.I27). Dans 3 cas FRIZZERA (38) note une hypothyroïdie, mais il n'a pas précisé son étiologie.

- de polyarthrite rhumatoïde (4,32,II9)
- de purpura (I3.79). CHELLOUL (I3) note son caractère thrombopénique idiopathique.
- de phénomène de RAYNAUD (79,89,92,I05)
- d'hypergammaglobulinémie isolée (27,37) celle-ci est polyclonale et apparemment idiopathique (37)
- de syndrome de GOUGEROT-SÖJGREN (77,II9)
- de néoplasme (27,37,77,95) localisé à la langue, au pharynx (37), au sein (77) ou au poumon (94)
- de maladie infectieuse récente (I7,86,II9) précédant la L.A.I. Une hépatite virale est constatée dans deux cas (I7,II9) PALUTKE (86) note une rubéole trois mois auparavant.
- de manifestations neurologiques (52.69) à type de syndrome de GUILLAIN-BARRE (52) ou de polynévrite des membres inférieurs d'origine indéterminée (69)
- de prurit sine matériel (5I)
- de plasmocytome (72) de la onzième côte, isolé et opéré sans récurrence apparente.
- d'une splénectomie pour syndrome douloureux abdominal isolé (37)
- d'une sclérodermie (II9)

Dans de nombreux cas (I3.37.72.79.II9), on retrouve associés chez un même patient plusieurs phénomènes pathologiques évoquant

un désordre immunitaire. L'exemple le plus frappant est rapporté par TRAN (119) : le même malade présentait un syndrome de GOUGEROT-SÖJGREN, une polyarthrite rhumatoïde, une sclérodermie, une thyroïdite et une hépatite.

Ainsi comme le constate LAURENS (57) l'existence dans certains cas d'une " ambiance immunologique " accompagnant la L.A.I. évoque déjà un dysfonctionnement du système immunitaire parfois important.

Notons dans beaucoup de ces observations, la constatation d'adénopathies parfois très anciennes (jusqu'à 20 ans) (72) la biopsie n'ayant montré qu'un caractère inflammatoire banal. L'origine de ces poussées ganglionnaires pouvait parfois paraître d'origine allergique ; ces poussées étaient spontanément régressives. CHELLOUL (13) signale la présence transitoire d'adénopathie médiastinale accompagnant ces poussées ganglionnaires.

E - En résumé, la lymphadénopathie angio-immunoblastique (L.A.I.) survient chez des sujets relativement âgés (60 ans) le plus souvent de sexe masculin, quelque soit le type racial, exceptée la race asiatique, qui elle semble exempte. Des antécédents d'intolérances médicamenteuses sont parfois notés à l'origine de l'affection (20% des cas) ainsi que des affections faisant évoquer des désordres immunitaires variés.

F - Notre malade rentre assez bien dans le cadre étiologique déjà décrit :

Il avait 68 ans lors de la découverte de l'affection. Dans ses antécédents on retenait la présence d'efflorescences ganglionnaires spontanément régressives et un prurit sine matérieaè, mais il n'existait aucun contexte allergique, aucun facteur iatrogène et aucun phénomène pathologique évoquant un processus dysimmunitaire.

.../. ;.

II - SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE

A - SIGNES DU DEBUT

L'installation de la lymphadénopathie angio-immunoblastique (L.A.I.) apparaît dans la littérature selon des circonstances très variées : le malade peut se manifester de façon bruyante ou inversement la découverte d'adénopathie jusque là ignorée ou négligée conduira au diagnostic (117).

Le début peut donc être :

1) soit aigu : ce mode de découverte est fréquemment rencontré : l'installation de l'affection peut se faire de quelques jours (52.86.95) jusqu'à trois semaines (53.92) pour l'apparition de signes cliniques évocateurs de l'affection, surtout la polyadénopathie avec l'hépatosplénomégalie. Le tableau est le plus souvent d'apparition spontanée (53.86.92) ; parfois une prise médicamenteuse (32.95) ou une affection virale (17.86) semblent en être le point de départ.

L'aspect clinique est alors typique associant une altération d'état général, fièvre, sueurs, rash cutané, parfois arthralgie ; mais ce tableau peut revêtir un aspect dramatique (52.70).

2) soit il peut apparaître en quelques mois à deux ans (14).

Durant cette période prodromique, on note l'existence de symptômes très polymorphes. Chaque signe clinique pris isolément peut inaugurer la maladie avec une fréquence variable : baisse de l'état général, asthénie, amaigrissement (1.5.70.72.95.127).

a/ Hyperthermie isolée suivant un mode désarticulé (31.95) COOPERBERG (14) rapporte le cas d'une fièvre isolée, indéterminée évoluant depuis dix-huit mois. Souvent rebelle à l'antibiothérapie ou disparaissant temporairement après son administration (31).

b/ Sueurs nocturnes isolées (70) ou associées à divers symptômes.

c/ Prurit sine materiae précédant de cinq mois l'apparition des adénopathies (51).

d/ Eruptions diverses, soit erythémateuses, prurigineuses, apparaissant spontanément ou après la prise de médicaments évoquant alors une allergie banale, soit purpurique (72.92.117)

e/ Manifestations polyarticulaires (95.97)
ayant fait porter le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde (47.75)

Cette période de début peut faire défaut, le malade rentre dans la maladie par apparition soudaine et isolée du symptôme principal : la polyadénopathie (70.118.119.127).

B - PERIODE D'ETAT

Il convient de distinguer les signes les plus fréquents et les plus caractéristiques des signes plus rares signalés dans quelques observations.

1 - LES SIGNES CARDINAUX

a - Les signes généraux

α - la fièvre

retrouvée dans 71,7 % des cas, elle n'a pas de caractère particulier : soit désarticulée(27), soit de type septicémique avec des clochers à 40° c. (72), soit enfin en plateau avec des poussées thermiques à 40° c (7), elle s'accompagne parfois de frissons (72.77).

Dans la majorité des cas la température varie entre 38° c et 39° c. Les sueurs sont souvent associées et l'antibiothérapie peut temporairement la faire disparaître (31).

β) - L'amaigrissement

présent dans 58,5 % des cas, il apparaît comme une perte de poids moyenne de 3 à 4 kg en quelques mois (de 1 à 7 mois). Il peut cependant être massif allant jusqu'à 20 kg en 9 mois (27) et s'accompagner d'une véritable fonte musculaire (47) ou être très brutal comme le malade de DARNIS (17) qui perdit 7 kg en un mois.

γ - l'asthénie

Elle apparaît dans 43,3 % des cas, mais les principales statistiques de LUKES (66) et NATHWANI (81) ne la mentionnent pas. Elle accompagne le plus souvent la fièvre et l'amaigrissement, mais reste modérée. Cependant elle peut apparaître isolément en l'absence de tout autre symptôme général (70).

δ - Les sueurs

Signalées dans 39,9 % des cas, elles revêtent un caractère diffus, abondant et nocturne, associées souvent à un syndrome fébrile. Cependant elles n'apparaissent pas comme un simple épiphénomène car elles sont parfois très abondantes, discordant avec une fièvre alors minime (37° 5 C - 38° C). De plus elles peuvent apparaître isolément en dehors de tout contexte fébrile (17.70) et parfois par périodes (17).

b - Les manifestations cutanées

Elles sont fréquentes mais ne revêtent pas un aspect univoque.

Sont décrits :

α - le prurit

Présent dans 37,2 % des cas, il s'associe le plus souvent à une éruption érythémato-papuleuse ou urticarienne. Il peut survenir spontanément en dehors de toute lésion cutanée, d'allure "sine materiae", souvent rebelle et généralisé, évoluant par poussées (51.70). Il régresse après traitement de la L.A.I. (51.100).

β - Les éléments éruptifs

Plusieurs aspects sont rencontrés, le plus fréquent étant le rash cutané maculopapeux retrouvé dans 38, 5 % des cas. D'apparition brutale, l'éruption est généralisée, intense parfois prurigineuse. Elle survient dans la majorité des cas (42 %) dans un contexte allergique d'origine médicamenteuse (87). Cependant, elle peut apparaître de façon inopinée et rétrocéder spontanément (51.70).

Souvent premier symptôme évocateur de l'affection et la faisant découvrir, il peut faire partie aussi du tableau évolutif.

L'urticaire peut être géante, intense, très prurigineuse (53), d'apparition brutale, mais parfois elle se localise aux chevilles avec une tendance extensive (95). Elle réagit habituellement bien à une thérapeutique symptomatique mais de façon inconstante (119).

γ - le purpura

Il est noté dans 4,9 % des cas (nous n'avons pas retenu le purpura post-chimiothérapique). Il est thrombopénique dans 5 cas, s'intégrant dans 4 cas, dans un contexte allergique (18.22.27.117). Cette thrombopénie peut être majeure : 6 000 plaquettes chez une malade de KALUS (52) ; Il existait alors une aplasie médullaire avec anémie et arégénérative et leucopénie.

Il est vasculaire dans 5 cas, peut être en rapport avec une hypergammaglobulinémie (32.92). Dans 4 cas le purpura ne peut être classé ; cependant REYNAUD (95) et SCHAEFFER (105) notent leur survenue après une prise de médicaments ;

Son aspect est variable : dans la majorité des cas il est pétéchial prédominant au membre inférieur, tronc, face, mais aussi sur les muqueuses (105) : le voile du palais, et pouvant se généraliser (52.63.105.117). Il peut être ecchymotique (79) voire infiltrant à la palpation (63).

Observé le plus souvent au cours de l'affection, il peut faire partie du tableau évolutif (1).

§ - Les manifestations oedemateuses.

Elles ont été signalées dans 11 cas, le caractère physique de l'oedème n'a pas été décrit. Il domine au membre inférieur dans 5 cas, localisé aux chevilles (7.9.70.72.92). Dans 4 cas (37.51.52) elle apparaît dans la région faciale, et deux fois FRIZEPRA (37) note un oedème préorbitaire. TOTH signale la présence d'un oedème de l'oreille droite isolé sans cause précise, ayant disparu spontanément. Il inaugure la lymphadénopathie angio-immunoblastique (L.A.I.)

Une localisation pénienne et scrotale est constatée dans un cas (37), de même qu'un oedème angioneurotique isolé sans prise médicamenteuse (37).

De manière générale, ces oedèmes apparaissent dans un contexte riche en signes cliniques, et leur origine paraît indéterminée pour la plupart ; certains, en particulier au niveau des chevilles, sont accompagnés d'une hypoalbuminémie (70).

§ - les nodules

Mentionnés dans trois observations (18.37.63.97) ils se localisent aux membres inférieurs, parfois sur la face et le tronc (63) érythémateux, indolore ou purigineux (63), de diamètre parfois considérable : DELSOL (18) en note un de 17 cm enchassé dans le derme, YATAGANAS (131) précise leur survenue en cours d'évolution.

Leur apparition semble spontanée ainsi que leur régression. Nous mentionnons dans ce cadre la survenue d'un érythème noueux chez un malade de THOMAS (117).

AUTEURS	Cas	Asthé- nie	Amal- gris- sement	T°	Sueur	Pru- rit	Rash- cutané	Arthral- gies	Fur- pura	Ed. resp.	Oedè- me	Nodul cutané
ABU-ZARHA	1	1	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-
ASHER	1	-	-	1	1	-	1	-	-	1	-	-
AVERBACK	1	-	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-
BENSA	1	-	1	1	1	1	1	1	-	-	-	-
DARNIS	1	1	1	1	1	-	1	1	-	-	1	-
CHELLOUL	1	-	-	-	-	1	1	-	1	-	-	-
COOPERBERG	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DELSOL	9	8	8	8	-	4	2	-	1	-	-	1
DIEBOLD	1	1	1	1	1	1	-	-	1	-	-	1
DUJARDIN	5	3	5	3	1	2	3	1	-	-	-	-
ELLEGARD	1	-	1	1	-	1	1	-	-	1	-	-
FISHER	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
FLANDRIN	13	13	13	13	13	10	10	-	4	-	-	-
GIRALT	1	1	1	1	-	-	1	-	-	-	-	-
HORNE	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HOSSEFELD	2	1	-	2	-	-	2	-	-	-	-	-
HOWARTH	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ISEMAN	1	-	1	1	-	-	-	-	-	1	-	-
JACOBSON	3	-	3	2	1	3	1	-	-	-	1	-
KAIUS	2	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	-
YESSLER	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
LAPES	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LESSANA	4	-	-	4	-	2	2	-	1	-	-	2
LUKES	32	-	9/12:13/12	9/11	6/19	8/20	-	-	-	-	-	-
NATHE	4	2	3	1	1	2	-	1	-	-	1	-
MEUGE	13	12	11	11	9	6	4	5	-	-	-	-
MOORE	14	12	2	8	6	2	4	-	1	-	-	-
MUNOZ	1	-	1	1	1	-	-	1	-	-	-	-
NAHUM	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-
NATHWANI	84	-	51	66	23	22	32	-	-	4	-	-
NIEMAN	6	-	2	3	3	3	-	-	-	-	-	-
NOHAMBHOY	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
PAIUTKE	1	1	-	1	-	1	1	1	-	-	-	-
PETIT	2	2	2	1	2	1	1	-	-	-	-	-
PRUZANSKI	2	1	-	1	2	2	1	1	1	1	1	-
RADASKIEWICZ	50	7/41	21/41:33/45	0	25/38	16/42	7/41	-	-	-	-	-
REYNAUD	4	1	1	3	2	0	3	1	0	1	0	0
ROCHANT	2	1	1	2	1	0	0	1	0	1	0	1

.../...

TABLEAU N° 3 (suite)

- 31 bis -

AUTEURS	Cas	Asthé- nie	Amal- gris- sement	T°	Sueur	Pra- rit	Rash- cutané	Arthral- gies	Pur- pura	Ed. resp.	Oedè- me	Nodul- cutané
ROUANET	2	1	2	2	0	1	1	0	0	0	0	0
SCHAEFFER	1	0	0	1	0	0	1	1	1	0	0	0
SCHULTZ	1	1	1	1	0	-	-	-	-	-	-	-
SEBAHOUN	1	0	0	1	0	-	-	-	-	-	-	-
TANGUN	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-
THOMAS	6	3/4	1/4	2/4		3/5	2/4	2/6	1/6	-	-	-
TOTH	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
TRAN	8	5	5	6	4	1	2	1	0	0	1	-
TURKEI	1	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-
VALDES	1	1	1	0	1	0	0	0	-	-	-	-
VOLK	1	1	1	1	1	1	0	0	-	-	-	-
WATANABE	1	0	1	0	0	0	0	1	-	-	-	-
YATAGANAS	1	0	0	0	0	0	1	0	-	-	-	-
	300	84/194	155/253	204/	87/218	102/	108/	26/281	15/			
			283		275	278		285				
		43,3	60,5	72,2	69,2	97,6	62,85	9,27	5,2			

7 - Certains auteurs ont noté plus rarement :

- un prurigo papuleux avec des lésions de grattage sans caractère particulier (100).

- des pustules érythémato-violacées douloureuses de 3 cm de diamètre siégeant sur les deux membres inférieurs sans cause d'infection locale (78)

- une furonculose diffuse (51)

- une éruption vésiculeuse sur un fond érythémateux dans les suites d'une vaccination antivariolique. L'éruption étant localisée au point de vaccination (120)

- des lésions érythémato-papuleuse en cocarde sur les membres inférieurs, sur la face dorsale des pieds des lésions hyperkératosique, infiltrées vaguement lupiforme (63)

- une lésion cutanée tumorale sous forme de grandes nappes angiomateuses, prédominant sur le tronc, infiltré de nodules r (63).

- RODAT (98) décrit une lésion très particulière : l'apparition rapidement progressive de placards infiltrants, érythémateux, contournés siégeant à la moitié supérieure du corps et prédominant au niveau du cou. Ces placards sont rouges légèrement violines, chauds, prurigineux, d'âge variable, durant deux mois. L'examen anatomo-pathologique quoique non décisif aurait évoqué une localisation cutanée d'immunoblastome.

D'autres manifestations cutanées ont été notées, mais elles font plus partie de signes d'accompagnement que de signes spécifiques : herpès, varicelle, zona généralisé (18).

c - Les adénopathies
=====

Elles font partie de la définition de l'affection. On les trouve dans 99,6 % des cas ; il existe presque toujours des adénopathies périphériques. Dans un seul cas (27), elles ne sont pas perceptibles

AUTEURS	Cas :	Adénopathie : généralisée	Adénopathie : localisée < 2	Adénopathie : Médiastinale	Adénopathie : abdominale	Splénomé- galie	Hépatomé- galie
ABU-ZARHA	1	1	0	1	1	1	1
ASHER	1	1	0	0	1	0	1
AVERBACH	1	0	1		-	0	0
BEUSA	1	1	0	0	1	0	0
CHELLOUL	1	1	0	-	-	1	0
COOPERBERG	1	1	0	-	-	1	1
DARNIS	1	1	0	-	-	1	1
DELSOL	9	7	1		9	5	6
DIEBOLD	1	1	0	0	1	0	0
DUJARDIN	5	3	2	2	5	1	0
ELLEGARD	1	1	0	1	1	1	1
FISHER	1	1	0	0	1	0	0
FLANDRIN	13	13	0	0	6/6	10	12
GIRAULT	1	1	0	-	-	1	1
HORNE	1	1	0	1	1	1	1
HOSSEFELD	2	2	0	-	-	2	2
HOWARTH	1	1	1	-	-	1	1
ISEMAN	1	1	0	0	-	1	1
JACOBSON	3	3	0	1	-	3	3
KALUS	2	2	0	-	-	1	1
KESSLER	1	1	0	0	1	1	0
LAPES	1	1	0	-	-	1	1
LESSANA	4	4	0	-	-	4	4
LUKES	32	23	9	1/1	1/1	11	11
MATHE	4	4	0	2/3	3/3	2	2
MATZ	3	3	0	2	-	2	3
MEUGE	13	12	1	8	11/12	7	8
MOORE	14	9	5	2	-	8	7
MUNOZ	1	1	0	-	-	0	1
NAHUM	1	-	1	0	-	0	0
NATHJANI	84	70	14	9/24	3/3	57	55
NIEMAN	6	5	1	-	-	5	3
ROMANEBHOY	1	1	0	0	1	1	0
PALUTKE	1	1	0	0	0	1	1
PETIT	2	2	0	0	-	2	2
PRUZANSKI	2	1	1	0	1/1	1	2
RADASKIEWICZ	50	47	3	-	26	26	26
REYNAUD	4	2	2	1	-	2	2
ROCHANT	2	2	0	0	1/1	2	0

.../...

TABLEAU N° 4 (suite)

- 33 bis -

AUTEURS	Cas	Adénopathie généralisée	Adénopathie localisée	Adénopathie 2: Médiastinale	Adénopathie abdominale	Splénomé- galie	Hépatomé- galie
ROUANET	2	2	0	-	2	1	1
SCHAEFFER	1	1	0	1	1	1	1
SCHULTZ	1	1	0	1	-	1	1
SEBAHOUN	1	1	0	0	1	1	1
SEBAHOUN	4	4	0	0	-	1	0
SERRE	6	-	-	-	6	-	-
TANGUN	1	1	0	0	-	0	1
THOMAS	6	4	2	3	6	3	3
TOTH	1	1	1	-	-	0	1
TRAN	8	8	0	0	8	1	2
TURKEL	1	1	0	-	1	0	0
VALDES	1	1	0	0	-	0	1
VOLK	1	1	0	-	-	1	1
WATANABE	1	0	1	0	1	0	0
YATAGANAS	1	1	0	1	1	1	1
	309	258/303	45/303			174/303	175/203
		85,1 %	14,9 %			57,4 %	57,7 %

tibles mais des douleurs abdominales vont découvrir des adénopathies profondes au cours de laparotomie exploratrice. Dans un deuxième cas (31) les adénopathies superficielles ne montrent qu'un caractère histologique de type inflammatoire, seules les adénopathies latéro aortiques présentent les altérations typiques de la L. A. I.

les adénopathies superficielles

- Leurs caractères morphologiques sont assez constants : les ganglions sont de taille variable de 1 à 4 cm en moyenne, mais parfois plus importants atteignant 16 cm chez un malade de NATHWANI (81). Ils sont mobiles le plus souvent, parfois adhérents au plan profond, mais jamais fixés, dans un cas on retrouve un retentissement local (127) : une déviation du corps thyroïde.

Les signes inflammatoires sont généralement absents (pas de périadénite), pas de fistulation, ni de modification de la peau), mais ils peuvent être sensibles voire même douloureux spontanément ou au palper (97). Leur consistance est ferme, parfois plus tendre.

L'apparition de l'adénopathie est souvent rapide, même brutale, spontanément ou au décours d'une épisode d'intolérance médicamenteuse. Plus rarement leur présence est notée depuis de nombreux mois ou même années (l'aspect histologique initial de ces adénopathies est alors du type inflammatoire bénin.) (97.117.131.)

- Leurs caractères topographiques sont plus variables. Elles sont généralisées dans la majorité des cas : 84,6 %, atteignant tous les territoires ganglionnaires : inguinal, axillaire, cervical, et même épitrochléenne. LUKES (66) note la constance des adénopathies axillaires, notion que l'on retrouve à la lecture des autres publications.

Elles peuvent être localisées dans 15,1 % des cas dominant alors au niveau du territoire cervicoaxillaire (66) ou inguinal (27.31. 131). Cependant il semble que cette localisation ne soit qu'une étape de l'affection, la généralisation des ganglions apparaîtrait ultérieurement.

β - les adénopathies profondes

Elles sont présentes dans 99,3 % des cas. Elles sont abdominales ou médiastinales.

1 - 1) dans ce territoire abdominal, leur étude est pratiquée à partir de laparotomie, mais surtout de lymphographie. Celle-ci a précisé l'existence d'adénopathies pathologiques dans 59 cas sur 61, soit 97 % des cas. Sur le plan technique ROUANET (100) constate dans ses deux observations des phénomènes douloureux diffus au moment de l'injection du produit de contraste et une progression très rapide dans ce liquide.

- Sur le plan radiologique :

Les ganglions sont atteints de façon diffuse, bilatérale, symétrique et homogène au niveau des chaînes iliaques et lombo-aortique (100.110). Mais BERTON (9) signale chez l'un de ses malades l'existence d'un blocage lymphatique au niveau de L_4 . Parfois l'atteinte ganglionnaire bien que diffuse peut prédominer sur les chaînes iliaques ou lombo-aortiques (110.117).

- L'aspect morphologique des adénopathies est très particulier :

. L'hypertrophie ganglionnaire est modérée parfois minime (119)

. Plusieurs auteurs (100.105.110.117) notent l'aspect cerclé du ganglion par un remplissage des sinus marginaux.

. Dans onze cas sur vingt quatre, la structure ganglionnaire est effacée donnant une impression de dentelle ou d'aspect spumeux.

. Chez six malades on constate un aspect micropiqueté (119), dans neuf cas il existe un aspect microlacunaire parfois même lacunaire, celle-ci étant alors localisée à un ganglion (7.119). Ces différents aspects pouvant s'associer sur une même lymphographie (110.117).

Cet examen apparaît très important car l'aspect de

TARLEAU N° 5

AUTEURS	Cas	LYMPHOGRAPHIE	
		Pathologique	Pratiquée
ABU-ZARHA	1	1	1
BENSA	1	1	1
BERTON	1	1	1
DIEROLD	1	1	1
DUJARDIN	5	4	4
FLANDRIN	13	6	6
FRIZERRA	24	3	3
KAIUS	1	1	1
KOSSLER	1	1	1
LUKES	32	1	1
MATHE	4	3	3
MEUGE	13	11	12
NOMANTHOY	1	1	1
PALUTKE	1	0	1
PRUZANSKI	2	1	1
REYMAUD	4	1	1
ROCHANT	2	1	1
ROUALET	2	2	2
SCHAEFFER	1	1	1
SERRE	6	6	6
THOMAS	6	3	3
TRAU	8	8	8
WATANABE	1	1	1
		59	61

la lymphographie au cours de la L.A.I. permet d'éliminer une maladie de HODGKIN au début où l'atteinte est certes habituellement lacunaire mais dans les groupes ganglionnaires envahis, il existe de façon quasi constante des ganglions de structure normale (110).

. Leur présence pourrait expliquer les douleurs abdominales rapportées par certains auteurs. De plus FRIZZERA et SCHAEFFER décrivent une compression de la veine cave inférieure décelée par cavographie.

1 - 2) Dans le territoire médiastinal, leur fréquence est moindre : 28,8 %. Les adénopathies siègent au niveau hilair parfois associées à des manifestations respiratoires cliniques et biologiques à type de compression bronchique (105.117). Elles sont habituellement bilatérales mais peuvent rester unilatérales. Leur localisation latéro trachéale a été décrite (70).

d - Hépatosplénomégalie

⌘ - L'hépatomégalie est fréquemment rencontrée en début d'affection : 57,1 % des cas, de volume modérée, débordant le rebord costal de 4 cm en moyenne ; elle est diffuse, indolore, de consistance normale. Il n'a pas été décrit de tumeur localisée. Là encore il semble que cette fréquence augmente au cours de l'évolution.

Il existe fréquemment des altérations de la fonction hépatique contemporaine d'hépatomégalie ou de découverte fortuite en dehors de toute augmentation de volume patente de la glande hépatique.

- La bilirubine est augmentée dans quatre cas (14.17.47.72) mais dans deux observations il existe une hépatite virale (17) et une fibrose hépatique à la ponction biopsie du foie (47).

- Les phosphatases alcalines sont élevées dans neuf cas sur quinze. Cette augmentation est isolée dans sept cas (la recherche d'un obstacle ou d'une compression n'a pas été mentionnée)

TABLEAU N° 6

AUTEURS	Phosphates alcalines	lactico- déshydrogénase	Transaminases S G O T. S G P T	Bilirubine
AEU-ZARHA	1	-	0	0
ASHER	0	0	1	0
COOPERBERG	0	0	1	1
DARNIS	1	0	1	1
FISHER	0	0	0	0
FRIZERRA	-	6/13	-	-
HORNE	1	-	-	1
HOWARTH	0	0	0	0
JACOBSON	-	2/2	-	-
KESSLER	0	-	0	0
MATZ	2	-	1	-
PAUTKE	1	1	1	0
PIUZANSKI	1	0	0	0
SCHAEFFER	1	0	0	0
TURKEL	1	1	0	0
WATANABE	0	0	0	0
	9/15	10/24	5/13	3/13

- Les transaminases sont augmentées dans quatre cas (4,14, 17,86) sur douze s'intégrant dans un bilan hépatique très perturbé. Seul DARNIS (17) note une augmentation isolée de celle-ci mais il existait une hépatite à H.b.s. positif.

- Les lactico déshydrogénases sont augmentées dans dix cas sur vingt-deux mais isolées dans huit cas (le fractionnement des isoenzymes n'a pas été mentionné.)

La présence de perturbations hépatiques pourrait être le témoin en dehors de toute cause intercurrente d'une atteinte parenchymateuse par la L.A.I. L'hépatomégalie ne s'accompagnant pas toujours d'un bilan hépatique perturbé.

β - La splénomégalie présente une fréquence à peu près identique : 56,8%. Cependant il n'y a pas obligatoirement association. La rate déborde modérément le rebord costal de 3 à 4 cm, indolore, de consistance souple. Dans deux cas elle atteint la ligne ombilicale (70, 105)

2 - LES SIGNES ACCESSOIRES

a - manifestations ostéo articulaires

Retrouvées dans 9,2 % des cas, elles revêtent plusieurs aspects :

- il peut s'agir de simples arthalgies, le plus souvent généralisées, parfois localisées aux chevilles (27) (le caractère de ces douleurs n'est pas précisé en particulier leur mode de survenue).

- On trouve aussi de véritables manifestations arthritiques le plus souvent à type de rhumatismes inflammatoires polyarticulaires atteignant les chevilles, les mains et les poignets. REYNAUD (95) a noté une atteinte de l'articulation scapulo-humérale.

Ces manifestations s'observent fréquemment au début de la maladie associées aux autres manifestations cliniques. Cependant cette symptomatologie articulaire peut occuper le premier plan de la scène clinique ; en effet dans deux cas, le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde fut porté (75) et dans un cas, elle fut le motif de l'hospitalisation (95). DARNIS (17) signale une atteinte polyarticulaire (épaule, coude, poignet) ayant nécessité la pratique d'infiltration cortisonique locale. La relation avec la L.A.I. est dans ce cas discutable, ce malade présentait en même temps une hépatite virale (H.B.S. positif).

Ces polyarthralgies apparaissent spontanément le plus souvent. Si dans la majorité des cas, elles accompagnent les premiers symptômes, FLANDRIN (32) note leur survenue en cours d'évolution de la maladie. Enfin dans certains cas elles s'intègrent dans un tableau d'allergie médicamenteuse (105).

Les lésions osseuses sont exceptionnelles : MOORE (77) signale une atteinte radiologique au niveau vertébral et costal mais l'auteur n'a pas précisé l'aspect de cette image ni le résultat d'une éventuelle biopsie. Dans tous les autres cas aucune anomalie osseuse ne fut constatée.

b - Les manifestations respiratoires

=====

Elles sont d'aspects très variées et souvent mal précisées.

α - Les signes fonctionnels sont relativement rares et il s'agit souvent de découvertes fortuites. La dyspnée peut être retrouvée soit par compression bronchique (105) soit par lésion infiltrative pulmonaire (50) soit par épanchement pleural. Elle est souvent discrète mais peut parfois s'intégrer dans un tableau sévère de décompensation cardiovasculaire (70.92)

β - L'examen clinique est pauvre. Des pneumopathies sont notées cinq fois dans les signes de début (18.37.72), leur recherche étiologique est trop mal précisée pour connaître leur véritable identité.

: γ La pratique de radiographie pulmonaire systématique permet de découvrir outre les

1-1 - adénopathies médiastinales (déjà décrites),

1-2 - des images parenchymateuses latentes

- THOMAS (117) décrit une image infiltrative localisée prenant l'aspect d'une condensation en bande sus diaphragmatique.

- Plus souvent, on constate un aspect micro réticulo-nodulaire, soit diffus et bilatéral dans les deux champs pulmonaires (50. 51) soit dominant aux bases (37) soit périhilaire (31). Dans certains cas (72) l'atteinte est asymétrique localisée au deux tiers inférieurs d'un champ pulmonaire.

- Certains auteurs (37.50.70) notent la présence de véritables nodules isolés aux bases et bilatéraux. L'exérèse biopsie montrait un aspect histologique typique de L.A.I. identique à celui des adénopathies témoignant de la possibilité d'une localisation pulmonaire de l'affection.

1-3 - des épanchements pleuraux sont retrouvés dans treize cas en début d'affection. Leur manifestation clinique est pauvre. Ce sont des épanchements unis ou bilatéraux rarement importants, souvent réduits à un simple comblement du cul de sac costo- diaphragmatique.

Sur le plan biologique, la sérosité recueillie est de type inflammatoire (78) et stérile (4.37.50). L'examen cytologique dans les deux cas où elle fut pratiquée montre la présence d'hématies (1 800 éléments par mm² (4.48) mais surtout de leucocytes avec une prédominance de cellules mononucléaires (50 % de leucocytes soit 300 éléments par mm² (4) et 98 % soit 1 200 éléments). Au point de vue biochimique seul le dosage des L.D.H. est noté avec l'absence d'anomalie. Dans les onze autres cas, nous n'avons aucune précision sur le caractère physicochimique et cytologique de l'épanchement.

Sur treize observations et deux études complètes d'épanchements pleuraux, il est difficile de les considérer comme propres à l'affection. En effet ils apparaissent le plus souvent dans un contexte fébrile avec infection des voies aériennes supérieures. Cependant FRIZZERA (37) précise l'absence d'étiologie courante tandis que MATZ (72) note leur disparition avec les autres signes de l'affection sous corticothérapie, de même DIEBOLD (22) constate leur tarissement spontané après arrêt du médicament en cause dans le déclenchement de la L.A.I.

Une biopsie pleurale effectuée par ISERMAN (50) n'a rien montré de spécifique.

c - Les manifestations de la sphère oto-rhinolaryngologique.

Elles sont de type infectieuses : angine simple à répétition, irritation laryngée, parfois plus grave avec amygdalite suppurée bilatérale (117) ou avec oedème de l'amygdale (131).

Elles apparaissent parfois plus spécifiques avec la présence d'une volumineuse formation de la paroi postérieure du pharynx, du cavum et de l'oropharynx (119). L'examen anatomo-clinique confirme un aspect histologique correspondant à une localisation de la L.A.I., mais aussi sont notées des ulcérations de la voûte palatine de l'amygdale et de la langue (98).

d- Les manifestations diverses

α - une ascite a été décrite dans trois cas (9.70.72). Elle fait partie d'un tableau d'anasarque diffus associant épanchements pleuraux, oedème des membres inférieurs. Dans l'observation de MATHE (70) il existait une hypoalbuminémie associée, cependant ces manifestations régresseront sous traitement cortisonique en même temps que les adénopathies. Bien que les caractères cytochimiques ne soient pas précisés, le liquide d'ascite était stérile.

BERTON (9) signale un liquide chyliforme avec 63 g/l de protides et 7 000 éléments blancs par mm³ non altérés. Le liquide était stérile. Cette ascite a aussi disparu avec les adénopathies sous traitement spécifique.

β - Surdité décrite dans une observation de MATHE (70) son apparition fut rapide de même que sa régression sous corticothérapie : son étiologie ne fut pas déterminée.

γ - Compression m dulla re : décrite par MOORE (77) elle était située au niveau cervical. Elle disparut après une radiothérapie locale sans que l'auteur ait pu retrouver une cause locale précise malgré les investigations radiologiques et histologiques.

δ - Hippocratisme digital décrit par THOMAS (117).

  - Hématurie notée par BENSA (7) (l'auteur ne précise pas les investigations radiologiques), mais aussi par TRAN (119) qui note sur le plan radiologique une hydronephrose débutante bilatérale avec attraction des deux uretères sur la ligne médiane au niveau du promontoire sacré sans visualisation en d  a. La vessie était attirée vers le haut (l'auteur a éliminé une compression extrinsèque pas adénopathie). Cet aspect particulier a fait émettre l'hypothèse d'une éventuelle localisation du processus de la L.A.I. au niveau urétéro-vésical d'autant que sous corticothérapie la régression de cette image fut spectaculaire.

η - Rectorragie : notée par DIEBOLD (22) en rapport avec une masse arrondie polycyclique de 5cm de diamètre sur la valvule de BAUHIN, faisant évoquer un processus tumoral avec un aspect d'infiltration du bas fond caecal. Il constate une hypertrophie des follicules lympho ides sur le grêle et un polype pédiculé du colon. L'origine de cette hémorrhagie n'a pas été déterminée avec précision, cependant un contrôle vingt jours après l'arrêt du médicament en cause dans le déclenchement de l'affection constata la disparition de toutes ces lésions.

C - EN RESUME

La lymphadénopathie angio-immunoblastique (L.A.I.) se manifeste dans la majorité des cas par l'association d'une asthénie avec amaigrissement modéré de 3 à 4 Kg, d'apparition rapide en quelques mois, d'une fièvre modérée de 38° à 39°, de sueurs nocturnes parfois importantes. L'examen montre de multiples adénopathies superficielles de taille modérée, parfois localisées accompagnées d'adénopathies profondes, une hématomégalie et une splénomégalie.

Dans l'anamnèse on retrouve souvent une éruption érythémato-papuleuse, prurigineuse déclenchée parfois par des médicaments surtout antibiotiques.

L'association de tels symptômes chez un malade sexagénère est très évocatrice de la L.A.I. En fait à l'intérieur de ce cadre les présentations de la maladie peuvent être très diverses allant du tableau le plus dramatique (70) au plus discret (31.70).

D - NOTRE MALADE

n'est pas entré dans la maladie par une longue période prodromique mais par la constatation d'une adénopathie apparemment isolée comme cela est parfois décrit. Le prurit anal est trop contingent pour pouvoir être mis dans le cadre des manifestations cutanées de l'affection, par contre le purpura vasculaire doit être retenu.

L'adénopathie superficielle s'est rapidement compliquée d'adénopathies profondes et s'est associée à une masse tumorale du palais. Une telle localisation bien que rare a été signalée.

Le tableau clinique de notre malade est donc parfaitement compatible avec la lymphadénopathie angio-immunoblastique. (L.A.I.)

III - ETUDES BIOLOGIQUES

A - La vitesse de sédimentation

C'est un signe important car elle est élevée dans 85 % des cas. Une étude plus systématique note qu'elle est supérieure à 100 mm à la 1ère heure dans 47 % des cas. Les chiffres pouvant atteindre 169 mm à la 1ère heure (69). Cependant dans 53 % des cas, la vitesse de sédimentation est modérée, située entre 28 et 50 mm (4,70,75,79).

B - Etude hématologique

1 - L'hémogramme

a) La lignée érythrocytaire est atteinte dans 76,5 % des cas. L'anémie est très variable dans sa gravité. Nous trouvons 53 cas présentant un taux d'hémoglobine entre 10 g/l et 12 g/l et 51 cas entre 7 g/l et 10 g/l. Cependant l'anémie peut être sévère atteignant alors des chiffres très bas : 4,6 g/l chez un patient de TANGUN (113), 3,6 g/l chez un patient de FLANDRIN (32).

Son apparition coïncide dans la majorité des cas avec les premiers signes de la lymphadénopathie angio-immunoblastique (L.A.I.), cependant elle peut survenir plus tardivement mettant parfois en danger la vie du malade (95).

Cette anémie est normochrome, normocytaire parfois hypochrome (78). Elle revêt un caractère hémolytique dans 34 % des cas. Dans cette éventualité nous retrouvons souvent un test de COOMBS positif ou la présence d'agglutinine froide ou non spécifique (nous y reviendrons plus loin).

b) La lignée leucocytaire

Aucune altération n'est retenue dans 55,8 % des cas ; mais dans 31 % on note la présence d'une hyperleucocytose parfois importante : 72.900 elt/mm³ (87). Son apparition ne coïncide pas toujours avec un

AUTEURS	Cas	Ané- mie	Ané- mie hémolytique	Coombs +	leu- cocy- tes >9000	leu- co- cytes normaux	leu- co- cytes <5000	lym- pho- cytes <1000	lym- pho- cytes >3000	lym- pho- cytes normaux	Eosi- nophi- lie >540	Plas- mocy- tes	Plaquet- tes <100 000	Plas- quet- tes normales
ABU-ZARHA	1	1	-	-	1	0	0	1	0	0	-	1	0	1
ASHER	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1
AVERBACK	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	-	-	1	0
BENSA	1	1	1	0	1	0	0	-	-	-	-	-	-	-
CHELLOUL	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
COOPERBERG	1	1	1	0	0	1	0	-	-	-	-	-	1	0
DARNIS	1	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1	-	-
DELSOL	9	9	-	7/8	0	8	1	-	-	-	2	0	2	7
DIEROLD	1	1	-	1	0	1	0	-	-	-	1	0	1	0
DUJARDIN	5	5	-	3/4	1	3	1	0	0	5	2	2	1	4
ELLEGARD	1	1	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-	0	1
FISHER	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1
FLANDRIN	13	12	6	10	-	-	-	-	-	-	0	12	3/12	9/12
GIRALT	1	1	-	0	0	1	0	-	-	-	0	0	0	1
HORNE	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-
HOSSEFELD	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-
HOWARTH	1	1	-	0	0	1	0	0	0	1	0	0	-	-
ISEMAN	1	1	-	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1
JACOBSON	3	2	-	0	2	1	0	1	0	2	3	0	0	3
KALUS	2	2	-	-	0	1	1	-	-	-	-	-	1	1
KESSLER	1	1	-	1	0	1	0	-	-	-	-	-	0	1
LAPES	1	1	-	1	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0
LESSANA	4	-	-	3	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-
LUKES	32	13/19	7/19	3/7	3/12	-	-	3/12	2/12	7/12	4/12	-	-	-
MATHE	4	1	-	1	-	-	-	-	-	-	2	0	0	4
MATZ	3	1	-	1	3	0	0	1/2	0	1/2	3	-	1/2	1/2
MEUGE	13	11	-	7/12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MOORE	14	8	2	2/6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MUNOZ	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NAHUM	1	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	1	0
NATHWANI	84	64	-	31/61	29	42	13	-	38/75	-	19	22/70	9/38	29/38
NIEMAN	6	5	-	2	-	-	-	-	4	-	-	4	-	-
NOMANBOY	1	1	-	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1
PALUTKE	1	1	-	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1
PETIT	2	2	0	0	0	2	0	1	0	1	1	1	1	1
PRUZANSKI	2	2	1	0	2	0	0	0	2	0	2	2	1	1
RADASZKIEWICZ	50	29/40	-	-	12/42	22/42	8/42	17/40	4/40	24/40	18/41	-	8/33	25/33

TABLEAU N° 7 (suite)

- 46 bis -

AUTEURS	Cas	Anémie	Anémie hémolytique	Coombs +	leucocytes > 9000	leucocytes normaux	leucocytes < 5000	lymphocytes < 1000	lymphocytes > 3000	lymphocytes normaux	Eosinophiles > 540	Plasmodocytes	Plaquettes 100 000	Plaquettes normales
REYNAUD	4	2	1	2	0	3/3	0	0/3	0/3	3/3	1/3	2	1	3
BUCHANAN	2	2	1	1	0	2	0	-	-	-	-	-	0	2
ROUANET	2	2	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0	-	-
SCHAEFFER	1	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1
SCHULTZ	1	1	-	1	0	1	0	1	0	0	1	1	0	1
SEBAHOUN	5	4	4	1/1	1/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	-	-
TANGUN	1	1	-	0	0	1	0	1	0	0	-	1	1	0
THOMAS	6	3/4	-	1/3	1/4	3/4	0	2/4	0	2/4	4	1/4	2/4	2/4
TOTH	1	1	-	0	1	0	0	-	-	-	-	-	-	-
TRAN	8	5	-	3	3	5	0	0	1	7	1	1	1	7
TURKEL	1	1	-	-	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1
VALDES	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1
WATANABE	1	1	-	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0
YATAGANAS	1	1	-	-	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1
	302	205/268	24/70	87/174	65/209	110/197	23/197	31/102	53/184	63/102	67/220	53/152	38/151	113/151
		76,5 %	34 %	50 %	31 %	55,8 %	11,6 %	30,6 %	29 %	61,3 %	30,6 %	35 %	25,1 %	74,9 %

syndrome inflammatoire majeur (27) et il ne semblerait exister aucune relation entre l'augmentation de la vitesse de sédimentation et l'hyperleucocytose dans la L.A.I. Notons que certains auteurs remarquent parfois la présence d'une leucopénie inférieure à 4 000 elt/mm³ (11,6 %).

L'étude de la formule sanguine permet de retenir 3 points importants :

- d'une part l'existence d'une plasmocytose dans 35 % des cas. Son taux moyen est situé à 11 % mais dans certains cas on note 35 % des plasmocytes circulants (32)

- d'autre part la présence d'une éosinophilie importante dans 30,3 % des cas. Si elle apparaît souvent chez un sujet ayant présenté des antécédents allergiques (18,22,27) on la retrouve aussi en dehors de tout contexte allergique (27,47,48,70,82,86) ou parasitaire (69,100). Son taux est assez faible 10 % dans la majorité des cas mais pouvant atteindre 36 % (51,70) et même 46,5 % (27).

- Enfin une lymphopénie est notée dans 30,6 % des cas et une lymphocytose dans 29,8 %. Cette dernière ne coïncide pas obligatoirement avec une hyperleucocytose (81). Nous n'avons pas noté comme PANGALIS (87) une coïncidence entre la présence de plasmocyte et une lymphopénie.

Les monocytes, polynucléaires neutrophiles ou basophiles ne présentent aucune altération remarquable.

c) La lignée thrombocytaire

On constate une thrombocytopénie dans 25,1 % des cas au début de l'affection. Le taux de plaquettes est alors variable entre 40.000 et 90.000 plaquettes par mm³. Cependant il peut exister un véritable effondrement de ce taux à 6.000 plaquettes par mm³ (52). Cette thrombopénie, en fait, apparaît souvent secondairement en dehors de celle induite par les diverses thérapeutiques.

Notons l'existence chez un malade (27) d'une hyperplaquettose à 800.000 elt/mm³, il existait alors une hyperleucocytose à 17.300 elt/mm³ avec une plasmocytose à 1080 elt/mm³ et une éosinophilie à 25 %.

2 - Le myélogramme

Les renseignements fournis par les auteurs sont souvent très imprécis et fragmentaires.

a) PANGALIS (87) est le seul à faire une étude systématique portant sur 23 malades. Il note :

7 myélogrammes normaux

16 myélogrammes présentant des anomalies notables soit 69,5 % des cas. Parmi ceux-ci on note une hyperplasie de la lignée myélocytaire dans 8 cas et une hyperplasie de la lignée érythrocytaire dans 8 cas (Il existait alors 5 patients ayant un test de Coombs négatif, 2 patients ayant ce test positif, le dernier était ininterprétable) ; Dans ce même deuxième groupe, 2 myélogrammes montraient une lignée érythrocytaire à tendance mégaloblastique ; il existait aussi une prolifération prédominante pour les polynucléaires basophiles.

Sur 16 myélogrammes, il note dans 5 cas la présence d'immunocytes (plasmocyte et immunoblastes) (87) à des taux variant de 3 % à 46,5 %. Ces plasmocytes sont identiques à ceux retrouvés dans le sang circulant (Cette anomalie témoignerait d'un envahissement médullaire). Dans 8 cas, il note une augmentation des polynucléaires éosinophiles (22 % des cas) et dans 2 cas soit 8,6 % il constate une diminution des petits lymphocytes matures.

b) Nous avons nous mêmes retrouvé dans la littérature 82 autres observations où le myélogramme est mentionné :

28 cas où il est normal, soit 34,5 %

3 cas avec hypoplasie médullaire globale (52.58.75)
soit 2,4 %.

51 cas où la moelle osseuse apparaît pathologique. Parmi ceux-ci, 17 fois la moelle était hyperplasique de type irritatif avec

augmentation harmonieuse des 3 lignées ; Dans 6 cas, on retrouve une infiltration plasmocytaire isolée (7.18.29.47.107) ou associée à une éosinophilie (31) ; 5 fois la moelle osseuse est riche et hyperplasique avec prolifération plasmocytaire, mais PETIT (89) constate une prolifération plasmocytaire isolée à 10 % au sein d'une moelle normale par ailleurs et KALUS (52) note une plasmocytose à 15 % au sein d'une moelle hypoplasique. le taux de plasmocytes est modérément élevé aux environs de 10 % mais atteignant parfois 18 % (107) et 20 % (117). Là aussi, la morphologie est identique à ceux retrouvés dans le sang circulant. COOPERBERG leur trouve une taille plus petite. Il remarque aussi une tendance mégaloblastique sans déficit en acide folique et en vitamine B 12 ; dans 3 cas, on retrouve une hyperplasie des polynucléaires éosinophiles (29.31.72) soit 6%.

Enfin dans 32 cas les auteurs constatent une infiltration lymphoplasmocytaire diffuse. Celle-ci peut représenter 60 % des différentes lignées cellulaires de la moelle osseuse (92). Parmi ceux-ci on retient dans 5 cas la présence d'une infiltration polymorphe associant : lymphocytes, lymphoblastes, immunoblastes, plasmocytes (4.18) (56.106.118). Les auteurs retenant alors cet aspect infiltratif polymorphe comme compatible avec le diagnostic de lymphadénopathie angio-immunoblastique (L.A.I.)

c) comme le montre cette étude, la spécificité du myélogramme est relative ; en effet on ne peut retenir comme éléments en faveur d'une lymphadénopathie angio-immunoblastique(L.A.I.) que la présence d'une infiltration polymorphe dominante, et ceci dans seulement 39,5% des cas.

3 - La biopsie ostéo médullaire.

a - La aussi, les observations sont incomplètes. PANGALIS (87) a fait jusqu'à ce jour l'étude la plus importante tant sur le plan qualitatif que quantitatif (27 cas).

Il obtient 19 aspects très évocateurs sur 27 malades soit 70 %. Selon lui, la lésion est parfaitement reconnaissable : elle est fréquemment localisée et relativement bien circonscrite, caractérisée par la présence d'une zone hypocellulaire entourée d'une importante réaction hyperplasique de la moelle, lésion localisée fréquemment près des trabé-

cules osseuses. Cette lésion mesure quelques millimètres (2 le plus souvent) mais dans quelques cas elle peut être confluyente et même diffuse (113). On remarque des cellules à noyau fusiforme évoquant des fibroblastes, mais la distinction entre les fibroblastes et les cellules endothéliales est parfois difficile.

Ces anomalies sont parfois dissociées : parmi les 19 patients ayant un envahissement de la moelle osseuse, PANGALIS (87) note :

- dans 9 cas une hypervascularisation soit 47 %
- dans 15 cas des cellules endothéliales
- les autres altérations étaient dominées par la présence d'une fibrose localisée, mais aussi la présence d'amas de réticuline témoignant d'une importante augmentation des fibres de réticuline.

Cependant de manière constante on retrouve des lymphocytes, plasmocytes et immunoblastes en proportion variable.

b) Ces anomalies décrites par PANGALIS se retrouvent dans la description d'autres auteurs en particulier DELSOL (18) où la lésion paraît très typique : existence d'une infiltration à limite imprécise, vaguement nodulaire, assez diffuse contenant des éléments cellulaires rappelant l'histologie des ganglions envahis avec une importante richesse du réseau vasculaire ; NIEMAN (82) constate le même aspect mais sans hypervascularisation. Les autres descriptions témoignaient d'un envahissement diffus de la moelle. (4,56,72).

Chez ces mêmes auteurs comme chez PANGALIS, la moelle était très hyperactive et cette hyperplasie dominait sur les 3 lignées.

c) Ainsi contrairement au myélogramme où la lymphadénopathie angio-immunoblastique (L.A.I.) ne peut qu'être suspectée, la ponction biopsie ostéo médullaire offre un aspect beaucoup plus typique. Une seule affection pourrait donner la même image histologique. : L'histiocyto-fibrose éosinophile de la moelle osseuse. Le point commun étant la proliféra-

tion nodulaire et dominante fibroblaste. Par contre, il n'existe pas de prolifération vasculaire, les immunoblastes, plasmocytes sont rares et il existe une prolifération abondante de polynucléaires éosinophiles.

En fait il semble que le myelogramme et la ponction biopsie osseuse soient complémentaires car si souvent les anomalies sont associées, il faut noter que dans 4 cas de myelogramme normaux, pour PANGALIS (87) et dans 2 cas pour NIEMAN (82) la biopsie osteo médullaire était typique. A l'inverse PANGALIS (87) note 3 cas et ELLEGARD (29) 1 cas où le myelogramme était évocateur alors que la biopsie ne montrait aucune anomalie.

Donc la biopsie revêt un intérêt particulier en tant qu'examen complémentaire pouvant par ses seules altérations confirmer le diagnostic de lymphadénopathie angio-immunoblastique (L.A.I.)

Sur le plan pronostic, il ne semble pas possible de réaliser un lien entre l'envahissement médullaire et la gravité de l'affection (70.87).

4) Etude enzymatique des érythrocytes et des lymphocytes.

Une étude systématique n'a pas montré d'anomalie notable des enzymes dans ces deux groupes cellulaires (92). ELLEGARD constate cependant, sans pouvoir l'expliquer, une augmentation modérée de l'activité ATP asique des lymphocytes (29).

C - Etudes de protéines sériques

1 - L'hyperprotéïnémie.

a - Une hyperprotéïnémie supérieure à 75 g/l est retrouvée dans 51,8 % des cas. Sa valeur moyenne se situe aux environs de 85 g/l mais des taux élevés ont été notés : 112 g/l (92)

a - L'étude électrophorétique permet, dans les cas typi-

TABLEAU N° 8

- 2 -

AUTEURS	Cas	VS > 100 -	VS < 100 -	Protides > 75 g/L	Protides < 75 g/L	Albumine v. norma- le	Albumine < 35 g/L	Gammaglo- bulinémie > 16 g/L	cryo- globu- linémie
APU-ZARHA	1	1	0	-	-	0	1	1	-
ASHER	1	0	1	0	1	1	0	0	-
AVERBACH	1			0	1	1	0	0	0
BENSA	1	1	0	-	-	-	-	1	-
CHELLOUL	1	-	-	0	1	-	-	1	0
COOPERBERG	1	-	-	1	0	-	-	1	0
DARNIS	1	1	0	1	0	0	1	1	0
DELSOL	9	-	-	7	2	-	-	9	-
DIEBOLD	1	0	1	-	-	-	-	1	-
DUJARDIN	5	0	4/4	3	2	-	-	5	-
ELLEGARD	1	0	1	-	-	-	-	1	-
FISHER	1	0	0	0	1	1	0	0	0
FLANDRIN	13	-	-	-	-	-	-	13	1
GIRALT	1	1	0	-	-	0	1	1	-
MORIE	1	-	-	1	0	-	-	1	0
HOSSEFIELD	2	-	-	-	-	-	-	2	-
JOVARTH	1	0	1	0	1	-	-	1	0
ISTIKAN	1	0	1	0	1	-	-	1	0
JACOBSON	3	-	-	0	3	-	-	2	0/1
YALUS	2	-	-	-	-	1	1	2	-
KESSLER	1	1	0	0	1	0	1	1	-
LAPES	1	-	-	-	-	-	-	1	0
LESSANA	4	-	-	-	-	-	-	3	-
LUKUS	32	-	-	-	-	-	-	13/4	1/13
MATHE	4	1/3	2/3	1/1	0/1	0/1	1/1	3	1/4
MATZ	3	1/1	0/1	-	-	2	1	0	0
MEUGE	13	8	3	2	11	0	13	8	-
MOORE	14	-	-	-	-	-	-	5/10	-
MUNOZ	1	0	1	-	-	0	1	1	1
NAHUK	1	0	1	-	-	0	1	0	1
NATHWANI	84	-	-	-	-	-	-	57/77	2/10
NIEMAN	6	-	-	-	-	-	-	5	1
NOMANDHOY	1	-	-	-	-	-	-	1	-
PALUTY	1	-	-	-	-	-	-	1	-
PETIT	2	2	0	2	0	0	2	2	1
PRUZANSKI	2	-	-	2	0	0	2	2	0
RADASZYKIEWICZ	50	39 / 45		-	-	20/38	14/38	20/38	-
REYNAUD	4	1	3	-	-	-	-	2	0

.../...

TABLEAU N° 8 (suite)

- 52 bis -

AUTEURS	Cas	VS > 100	VS < 100	Protides > 75 g/L	Protides < 75 g/L	Albumine v. nor- male	Albumine < 35 g/L	Gammaglo- buline > 16 g/L	cryo- globu- line
ROCHANT	2	0	2	-	-	-	-	2	0
ROUAIET	2	1	1	1	0	-	-	1	0/1
SCHAEFFER	1	1	0	-	-	-	-	1	-
SCHULTZ	1	0	0	-	-	0	0	1	1
SEBAHOUN	1	0	0	1	0	-	-	1	-
TANGUN	1	-	-	-	-	-	-	1	0
THOMAS	6	0	1/2	4/4	0/4	1/3	2/3	4	0/1
THOT	1	0	1	-	-	-	-	0	0
TRAN	8	4/7	1/7	-	-	4	4	5	0
TURKEL	1	0	0	0	1	0	0	1	0
VALDES	1	0	0	1	0	0	1	1	-
WATANABE	1	0	1	-	-	-	-	0	-
YATAGANAS	1	0	1	1	0	0	1	0	-
	298	24/51	27/51	28/54	26/54	31/85	49/85	189/258	10/83
		47 %	53 %						
		90/106							
		85,7 %	51,8 %	48,2 %	36,4 %	57,6 %	73,2 %	12 %	

ques de retenir deux aspects particuliers :

α - d'une part la présence d'une hypoalbuminémie (inférieur à 35 g/l dans 57,6 % des cas). Sa valeur moyenne se situant aux environs de 30 g/l mais elle peut être majeure atteignant parfois 16 g/l (32). Notons dans 5 % des cas la présence d'une hyperalbuminémie (93.106).

β - d'autre part la fréquence d'une hypergammaglobulinémie retrouvée dans 73,2 % des cas, souvent modérée entre 19 g/l et 30 g/l, peut atteindre des chiffres importants 62,7 g/l (14). MEUGE (75) constate dans un cas une hypogammaglobulinémie.

c - L'analyse immunoélectrophorétique des gammaglobulines
=====
montre dans 82 % des cas l'existence d'un pic monoclonal ou polyclonal parfois sans hypergammaglobulinémie (75.95.105).

d - Le dosage sérique des immunoglobulines montre un taux
=====
franchement augmenté, souvent supérieur au double des valeurs normales.

- Ce pic peut être monoclonal. Il correspond alors :

- soit à un pic de Ig. G dans 11,1 % des cas,
- soit à un pic de Ig. M (8,7 %)
- soit à un pic de Ig. A (1,7 %)

B - Le pic peut correspondre à l'augmentation de deux immunoglobulines (25,3 %)

- soit Ig M + Ig G (15,7 %)
- soit Ig A + Ig G (7,9 %)
- soit Ig A + Ig M (1,7 %)

- Enfin, le plus fréquemment cette augmentation porte sur les 3 immunoglobulines IG A + Ig G + Ig M (51,2 %) . Matz (72) signale une augmentation portant aussi sur les Ig E.

AUTEURS	Cas	Iq A 350	Iq G 2000	Iq M 150	Iq A: +	Iq A: Iq M:	Iq A: Iq M:	Iq A: Iq M:	Bence: + Jones: Pro- Late-	:Wa- :corps:pl6-pl6-	:Antil:-Com:-Cor-
					Iq G:Iq M:	Iq G:Iq M:	Iq G:Iq M:	Iq G:téi-	:	rose:cle :	lissonal:s8
ANN - ZARHA	1	0	0	0	0	0	0	1(K)	-	-	-
ASHER	1	0	0	0	0	0	0	0	-	-	1
AVERBACK	1	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-
BENSA	1	0	0	0	0	0	0	1	-	-	-
CHELLOUL	1	0	0	0	0	0	1	0	-	0	0
COOPERBERG	1	0	1	0	0	0	0	0	0	-	-
DARNIS	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
DELSOL	9	0	1/8	2/8	0	0	0	5/8	-	-	-
DIEBOLD	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1
DUJARDIN	5	0	1/4	0	1/4	0	0	2/4	-	-	2/4
ELEGARD	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
FISHER	1	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-
FLANDRIN	13	0	0	0	0	0	0	13	0	1	1
GIRALT	1	0	0	0	0	0	1	0	-	-	-
HORNE	1	0	0	0	1	0	0	0	-	0	0
MOSSEFELD	2	0	0	0	0	0	0	2	-	-	-
NOWARTH	1	0	0	0	0	0	0	1	-	0	0
ISEMAN	1	0	0	0	0	1	0	0	-	-	-
JACOBSON	3	0	0	0	0	1/2	1/2	0	-	-	-
KALUS	2	0	0	0	0	0	1	1	-	-	-
KESSLER	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
LAPES	1	0	0	0	1	0	0	0	-	-	-
LESSANA	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1/3
LUKES	32	0	1/13	5/13	0	0	3/13	4/13	-	-	-
MATHE	4	0	0	0	0	0	2	0	-	-	-
MATZ	3	0	1/1	0	0	0	0	0	0/1	-	-
MEUGE	13	0	2/12	0	1/12	0	1/12	7/12	0	-	-
MOORE	14	0	0	0	0	0	0	4/10	2	1	1
MUNOZ	1	0	0	0	0	0	0	1	(K)	-	-
NAHUM	1	0	0	0	0	0	0	0	-	0	1
NATHWANI	84	-	-	-	-	-	-	15/33	-	2/26	2/26
NIEMAN	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NOMANBOY	1	0	0	0	0	0	0	1	-	-	-
PALUTKE	1	1	0	0	0	0	0	0	-	0	0
PETIT	2	0	0	0	0	0	0	0	2	-	-
PRUZANSKI	2	0	0	0	2	0	0	0	2(	2	2
RADASKIEWICZ	50	-	2/8	3/8	0	0	1/8	2/8	-	-	-

109/358

AUTEURS	Cas	Iq A 350	Iq G 2000	Iq H 150	IqA +	Iq A +	Iq M +	IqA + Iq M +	Bence: Jones: Pro- + Iq G	Latex	Wald: rose:	Corps: muscle:	plé- ment:	plé- ment:	Com- ment:
REYNAUD	4	1	0	0	1	0	1	0	-	0/2	0/2	0/1	1/1	-	-
BOCHART	2	0	1	0	0	0	1	0	-	0	0	2	-	-	-
BOUQUET	2	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	-	-	-	1	1/1	-	-
SCHAEFFER	1	0	0	0	0	0	0	1	-	0	0	1	-	-	-
SCHULTZ	1	0	0	0	0	0	0	1	-	1	1	-	-	-	-
SEBAHOUN	1	0	0	0	0	0	0	1	-	-	-	0	0	1	1
TANGUI	1	0	0	0	0	0	0	1	1()	-	-	1/1	0	1	1
THOMAS	6	0	0	0	0	0	0	3/4	-	2/2	2/2	-	-	-	-
TOTH	1	0	0	0	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-	-
TRAN	8	0	3/7	0	1/7	0	2/7	1/7	-	1/8	3/8	2	-	-	-
TURKEL	1	0	0	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-	-	-
VALDES	1	0	0	0	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-	-
WATANABE	1	0	0	0	0	0	1	0	-	1	1	0	1	0	0
YATAGAIAS	1	0	0	0	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-	-
	294	$\frac{2}{114}$	$\frac{14}{114}$	$\frac{10}{114}$	$\frac{9}{114}$	$\frac{2}{114}$	$\frac{18}{114}$	$\frac{74}{129}$	$\frac{7}{78}$	$\frac{12}{81}$	$\frac{15}{81}$	$\frac{21}{42}$	$\frac{9}{13}$	$\frac{4}{13}$	
		1,7%	12,2%	8,7%	7,9%	1,7%	15,7%	57,3%	8,9%	14,8%	18,5%	50,0%	69,2%	30,8%	

Il existe donc une dysglobulinémie avec gammapathie monoclonale ou polyclonale dans 82 % des cas. Rarement c'est une hypergammaglobulinémie sans pic à l'immunoélectrophorèse (70), parfois c'est une dysglobulinémie sans hyperglobulinémie (75.95.119).

e - En conclusion, si donc l'hyperprotéïnémie, l'hypoalbuminémie et la gammapathie polyclonale sont des signes biologiques évocateurs de la lymphadénopathie angio-immunoblastique (L.A.I.), ils n'en constituent pas un signe pathognomonique et indispensable au diagnostic.

2 - Une cryoglobuline a été signalée dans 10 cas sur 83 auteurs l'ayant recherchée. Asymptomatique le plus souvent (89-92), elle permet d'expliquer le syndrome de RAYNAUD associé à l'affection (79). Elle a été particulièrement étudiée par 3 auteurs : NAHUM (79) PRUZANSKI (92) et SCHULTZ (106). Chez SCHULTZ, la cryoglobuline était formée des trois principales immunoglobulines (Ig A. Ig M. Ig G) et de trois fractions du complément (C_1 C_3 C_5). NAHUM (79) constate aussi la présence des 3 immunoglobulines mais associée à un sérum albumine et une α_2 globuline. Enfin PRUZANSKI (92) note dans un cas la présence d'une immunoglobuline Ig M (de type chaîne légère λ) en grande quantité avec une moindre quantité d'Ig G et des traces d' α_2 macroglobuline. Dans l'autre cas la cryoglobuline est essentiellement composée d'Ig M et d'Ig G.

3 - La protéine de BENCES-JONES est retrouvée dans 7 cas sur 77 où elle fut recherchée (1.32.78.92.113). Elle peut correspondre à des chaînes légères de type Kappa (113) ou de type lamda (32.92.113) ou à l'association des deux (1.78).

D - Les autres données immunologiques

1 - Les agglutinines

a) Elles sont mises en évidence par le test de Coombs direct et indirect. Celui-ci est positif dans 49,4 % des cas. Son étude plus spécifique n'a pas permis d'isoler des constituants très particuliers. En effet, on retrouve un test de Coombs positif de type Ig G + C' dans 5 cas
de type Ig M + C' dans 2 cas

de type Ig G isolé dans 5 cas
de type C' isolé dans 5 cas.

Une anémie hémolytique est fréquemment associée mais non obligatoirement (87). Il peut se positiver en cours d'évolution (18.32). Certains ont constaté son apparition transitoire au cours des poussées évolutives (18.75).

b) Plusieurs auteurs ont noté la présence d'agglutinines froides. Cette recherche est positive dans 12 cas sur 23 où elle fut mentionnée soit 52,3 % (29.37.50.56.79.81.92). DARNIS (17) et MATHE (70) note la présence d'une agglutinine non spécifique.

2 - Le complément est normal dans la majorité des cas. Cependant sa diminution est notée dans 30,8 % des cas. Celle ci porte alors, soit sur la fraction C₃ (107.117) soit sur la fraction C₄ (92) soit sur les fractions C₃. C₄ (92.97.107).

3 - Les auto-anticorps

a - Il sont nombreux et variés. Seuls paraissent avoir un intérêt actuel : les anticorps anti-muscle lisse. En effet ils sont retrouvés dans 51 % des cas. FLANDRIN note leur présence dans 10 cas sur 13 malades.

b - Plus sporadiquement ont été décrits :

- Les anticorps anti-thyroïdiens dans 3 cas s'accompagnant chaque fois d'une thyroïdite de HASHIMOTO (14.47.119)

- Les anticorps anti-nucléaires 3 fois (22.109.119)

- Les anticorps anti-noyaux 3 fois (17.81)

- Les anticorps anti-mitochondries 2 fois

- anticorps anti D N A et anti S S D N A 1 fois (92)

- anticorps anti D N P 1 fois (27)

- anticorps anti salivaire noté par TRAN (119) chez une patiente

présentant un syndrome de GOUGEROT-SOJGREN.

- anticorps anti-leucocytaire, chaud (95) trouvé dans un cas de même que l'anticorps anti-lymphocytaire (66)

- anticorps anti-thyroglobuline décelé par DUJARDIN (27). Il n'existait pas de manifestations cliniques ou biologiques

- Enfin deux auteurs (70.95) signale la présence d'anticorps libre.

4 - D'autres perturbations du système immunitaire ont été relevées :

a) le facteur rhumatoïde est fréquemment retrouvé. Le test de WALER-ROSE est positif dans 34 % des cas alors que le test au latex n'est positif que dans 26 % des cas (Dans 2 cas il existait alors une polyarthrite rhumatoïde (32.119).

b) Les cellules L.E. sont notées dans 5 cas sur 48. Aucune symptomatologie lupique n'a été mentionnée.

c) Les réactions sérologiques syphilitiques positives sont mentionnées par plusieurs auteurs (56.92.97). (V.D.R.L.). Seul LAPES (56) note la présence d'anticorps antitréponème spécifique.

d) MUNOZ (78) signale la présence d'orosmucoïde et d'antitrypsine.

e) HORNE (47) constate un déficit en facteur VII avec trouble de la coagulation.

5 - Conclusion. De cette étude nous retiendrons surtout la présence de trois anomalies fréquemment rencontrées : l'existence d'agglutinine complète ou incomplète, d'anticorps anti-muscle lisse et de facteur rhumatoïde. Les autres anomalies quoique fort intéressantes ne semblent pas devoir apporter des données déterminantes.

E - Etude des systèmes lymphocytaires T et B

1 - Le test des rosettes

a - Le test des rosettes E (permettant de caractériser le lymphocyte T) est constaté diminué dans 14 cas sur 16 où il fut pratiqué. Il était normal dans 2 cas.

b - Le test de rosette E.A. (individualisant le lymphocyte B) est retrouvé normal dans 2 cas mais augmenté dans un cas.

c - Le test de rosette E.A.C. (individualisant le lymphocyte B et le monocyte) est en augmentation dans 6 cas, normal dans 1 cas et diminué dans 2. En fait, ce test étant plus spécifique des monocytes, les variations des résultats rendent l'interprétation plus difficile(71). Cependant dans 4 cas où la recherche d'immunoglobuline de surface fut pratiquée, il existait une augmentation de celle ci, donc des lymphocytes B.

2 - Le test de transformation lymphoblastique

a - Le test de transformation lymphoblastique non spécifique est diminué dans 4 cas (92.127) mais normal dans 2 (72).

b - Le test de transformation lymphoblastique à des agents spécifiques est positif dans 4 cas (22.95.106) mais négatif dans un cas bien que l'I.D.R. du même produit provoque une réaction importante (13).

3 - Les test cutanés

pratiqués avec des antigènes non spécifiques habituels (Tuberculine, candidine, DN. CB, mumps, streptokinase, trichophyton, SK/SD, P P D, varidase) dans 38 cas, ils montrent :

- dans 26 cas une diminution de l'immunité cellulaire (7.29.72.78.81.82.92.117.119.127)

- dans 10 cas une réponse considérée normale (81.119)

- dans 2 cas une réaction négative (119.131)

TABLEAU N° 10

- 59 -

AUTEURS	ROSETTE " E "	ROSETTE " E A "	ROSETTE "E A C"	Ig. de surface
BENSA	↓	—	—	↑
DUJARDIN	↓			
	↓			
ELIEGARD	↓		↑	↑
FISHER	↓			
HOWARTH	↓			
ISEMAN	↓			
KATZ	↓			diminution des lymphocytes B
NISMAN	↓			
PAWLEY	↓	N	↓	
PRUZANSKI	↓		↑	
REYNAUD	N		↓	
TRAN	↓	↑	↑	
	↓	N	N	
	↓	↓	↑	
VALDES	↓	↓	↑	↑
WATANABE	↑		↑	↑
	14 ↓ 2 N	2 N 1 ↑ 1 ↓	6 ↑ 1 N 2 ↓	4 ↑

4 - De cette étude, il ressort une notion retrouvée de façon quasi constante dans les différentes publications : nette atténuation de l'immunité à médiation cellulaire relevant du lymphocyte T, nette accentuations des phénomènes immunitaires à médiation humorale relevant de lymphocyte B.

F - Etude du terrain

1/ Le système H L A n'a semble-t-il jamais été exploré

2/ L'étude chromosomique a été pratiquée par deux auteurs.

a - VOLK (126) note sur 29 cellules issues de culture sanguine la présence de 5 cellules hyperdiploïdes. Celles ci présentaient un nombre de chromosomes de 48 à 60 avec une aneuploïdie du nombre pair. Il ne semble pas exister de marqueur spécifique du chromosome.

b - HOSSEFELD (48) constate chez deux malades la fréquence de cellules hyperdiploïdes et pseudo-diploïdes. Son étude est réalisée sur des cellules issues de ganglion pathologique, ce qui explique probablement la fréquence plus nette d'anomalies constatées : 22 cellules anormales sur 85 étudiées dans le premier cas et 66 cellules anormales sur 75 étudiées dans le second cas. Cet auteur émet l'hypothèse que les clones cellulaires porteurs de telles anomalies seraient susceptibles d'évoluer plus fréquemment en état sarcomateux que d'autres. Une telle étude permettrait de porter un pronostic et de donner un avis thérapeutique. Elle mériterait d'être faite à plus grande échelle.

G - Conclusion

De cette étude se dégage la fréquence de l'augmentation de la vitesse de sédimentation, de l'anémie en particulier hémolytique avec test de Coombs positif, de perturbation protéique. L'hyperprotéïnémie s'accompagne d'une hypoalbuminémie et d'une hypergammaglobulinémie le plus souvent polyclonale. La biopsie ostéo médullaire est très évocatrice avec ses plages hypervascularisées, prétrabéculaires marquées par une prolifération lymphoplasmocytaire et immunoblastique entourée d'une

moelle riche. L'immunité à médiation cellulaire est atténuée mais il existe des signes importants d'hyperactivité immunitaire humorale.

F - Notre malade présentait un tableau humoral compatible avec le diagnostic de lymphadénopathie angio-immunoblastique (L.A.I.) mais très incomplet.

La vitesse de sédimentation était modérément élevée, il n'existait aucune anomalie hématologique tant dans la formule périphérique que dans le myélogramme et dans la biopsie médullaire, il n'a jamais été noté de dysglobulinémie ni de désordre immunitaire humoral, mais l'immunité à médiation cellulaire était diminuée.

L'absence de signes importants amènera à discuter de la réalité du diagnostic à la lumière des autres éléments cliniques et histologiques.

IV - ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

A - Etude histologique du ganglion

La lymphadénopathie angio-immunoblastique (L.A.I.) est un syndrome décrit pour la première fois par les anatomo-pathologistes. Ainsi sa définition est-elle essentiellement morphologique, les signes cliniques et biologiques évoqués dans les précédents chapitres ne venant qu'appuyer le diagnostic.

Les caractères histologiques permettant le diagnostic, sont précis et au nombre de trois :

- la néogénèse vasculaire
- l'infiltration du ganglion par une prolifération cellulaire polymorphe
- la présence d'un dépôt interstitiel de substance amorphe acidophile.

1) - Etude au microscope optique :

a) la néogénèse vasculaire

L'importance et le caractère diffus de cette prolifération vasculaire est bien mis en évidence par l'imprégnation du réseau de réticuline, beaucoup moins pour les colorations standards.

Cette hypervascularisation est un caractère majeur et constant. Les vaisseaux du calibre d'une veinule post-capillaire sont multiples et diffusent par dichotomie prenant ainsi une disposition arborescente. Ils sont répartis de façon diffuse dans le ganglion, prédominant cependant dans les zones paracorticales. Leur paroi est épaissie par un dépôt amorphe, P.A.S. positif. Il existe inconstamment une hyperplasie et une hypertrophie des cellules endothéliales. Celles-ci peuvent diminuer très nettement la lumière vasculaire.

La paroi externe est souvent irrégulière, mal limitée, en-

tourée d'un manchon lymphocytaire. GRAHAM (44) suppose que la stimulation lymphocytaire serait à l'origine de la prolifération cellulaire endothéliale, soit par l'intermédiaire d'un médiateur soluble ou "lymphokine", soit par interaction directe entre lymphocytes stimulés et cellules endothéliales. Lors de l'étude ultra-structurale, une troisième hypothèse sera soulevée.

b) La prolifération cellulaire

On constate une disparition de l'architecture normale du ganglion. Il est homogénéisé par une prolifération cellulaire polymorphe faite d'immunoblastes, de plasmocytes, de lymphocytes et de cellules intermédiaires difficiles à classer.

Cette infiltration est diffuse respectant parfois le sinus périphérique et laissant l'ébauche de quelques follicules lymphoïdes. La capsule peut être envahie par endroit ou de manière diffuse. Dans certains cas, celle-ci est dépassée par cette prolifération.

Les immunoblastes proviennent de la transformation de lymphocytes B ou T. Des marqueurs sont indispensables pour les différencier, mais déjà l'étroite association que l'on observe entre l'importance de la prolifération plasmocytaire et des immunoblastes à caractère plasmocytaire permet de suggérer qu'il s'agit d'immunoblastes de type B (66). Ce sont des cellules de grande taille, 15 à 20 μ selon LUKES (66) d'aspect irrégulier, polygonales, arrondies ou ovalaires. Le cytoplasme est abondant, basophile. Le noyau est rond, régulier, ponctué d'un ou deux gros nucléoles centraux et paracentraux, réguliers dans leurs contours. La chromatine est finement ponctuée, dispersée et pâle.

Divers aspects peuvent se rencontrer du fait de la variabilité de la taille, du volume nucléaire et de la basophilie du cytoplasme. Certains immunoblastes atypiques, volumineux, (30 à 10 μ) ayant des noyaux polylobés avec un ou plusieurs nucléoles très marqués, peuvent ressembler aux cellules de STERNBERG (32.120). Cela explique la fréquence du diagnostic de maladie de HODGKIN souvent primitivement porté.

c - Le dépôt interstitiel

Un matériel intercellulaire pâle, acidophile, amorphe est

trouvé dans la majorité des cas ; sa distribution est diffuse dans le ganglion, mais en quantité variable. Il se présente sous la forme, soit de petits amas réguliers (77) de petite taille, soit sous la forme de prolongement digitiforme (77). Les deux aspects sont souvent visibles dans une même lame.

Cependant pour FRIZZERA (37), il ne constituerait pas un signe majeur. Il constate ce dépôt dans 18 cas sur 24. Ce dépôt est aussi absent dans les observations d'autres auteurs (31.47.77.79). FRIZZERA (37) pense que les dépôts observés dans le ganglion seraient semblables à ceux décrits par WILLOUGHBY (130) dans les réactions d'hypersensibilité retardée. Ces dépôts seraient probablement composés de lymphocytes désintégrés et de protéines plasmatiques s'infiltrant à travers les vaisseaux altérés.

d - Autres caractères

D'autres anomalies sont signalées de façon inconstante :

- les polynucléaires éosinophiles sont présents en nombre variable. LUKES (66) les constate dans 8 cas sur 32, tandis que FRIZZERA (37) dans 3 cas sur 24. Leur présence est diffuse dans les ganglions ou localisées à la capsule,

- le nombre de mitoses varie suivant les malades et même suivant les différents prélèvements chez un même malade, mais il n'est jamais anormal,

- de microfoyers de nécrose fibrinoïde sont notés par certains auteurs (13.66.). DIEBOLD (22) décrit de vastes zones nécrotiques d'origine probablement ischémique, cependant aucune thrombose dans les artérioles, veinules et capillaires n'a été constatée,

- les histiocytes sont parfois très nombreux, groupés en amas. Ils peuvent se transformer en cellules épithélioïdes. Celles-ci infiltrent alors le ganglion, soit de façon diffuse, soit par petits îlots. En fonction de la présence de ces cellules histiocytaires, LUKES avait tenté une classification de la lymphadénopathie angio-immunoblastique (L.A.I.). Celle-ci n'a pas été mentionnée par l'auteur en 1975 (66) mais DORFMAN(25) la rapporte :

Il existait trois types :

Le type I associant un effacement de l'architecture ganglionnaire, une néo-vascularisation et une prolifération d'immunoblastes, de plasmocytes et de lymphocytes. Cet aspect se rapproche de l'aspect rencontré dans la maladie de HODGKIN, mais les cellules de STERNBERG sont absentes.

Le type II associe aux éléments précédents des amas d'histiocytes épithélioïdes, mêlés aux immunoblastes et aux cellules inflammatoires.

Le type III est caractérisé par la prolifération plus importante d'histiocytes épithélioïdes, associés à des immunoblastes, des plasmocytes. Les deux composantes effacent l'architecture normale du ganglion.

Il semble actuellement que l'on puisse considérer la lymphadénopathie angio-immunoblastique (L.A.I.) comme les lésions de type I et II. Le type III se rapproche beaucoup de lymphome de LENNERT (18.19). REYNAUD (95) signale chez un même malade le passage du type I en type III.

- FRIZZERA (37) note à la périphérie du ganglion la présence de petits nodules ressemblant aux centres folliculaires lymphoïdes, situés souvent à l'intérieur des cloisons trabéculaires. En fait ces follicules sont souvent mal limités et richement vascularisés. Il sont composés essentiellement d'immunoblastes, d'agrégats histiocytaires et de quelques rares cellules éosinophiles (66).

- AVERBACK (5) constate l'existence de cellules particulières qu'il appelle "cellules MACARONI". Elles ont l'aspect de cellules lymphocytoïdes, plus natureles, rondes ou elliptiques avec des aspects de différenciation plasmocytaire. Le cytoplasme de ces cellules est dilaté par une matière acidophile, homogène, légèrement positive au méthyl vert-pyronine, fortement positive au P.A.S., mais négative au noir Soudan. La présence de tels lymphocytes atypiques n'a été constatée qu'une seule fois.

En fait, aucune de ces caractéristiques considérées isolément n'est spécifique de l'affection. Le diagnostic ne doit être fait

que sur l'association des 3 signes histologiques, seul le dépôt acidophile peuvent faire défaut.

De plus cet aspect n'est pas figé chez un même malade; il peut évoluer soit vers une diminution de la substance amorphe acidophile, du nombre d'immunoblastes, de la prolifération vasculaire avec désobstruction des sinus, le ganglion reprenant progressivement son architecture habituelle (37) soit vers une aggravation des aspects histologiques avec envahissement capsulaire et parfois péricapsulaire évoluant au maximum vers une dégénérescence sarcomateuse.

Ces différentes modifications pourraient peut-être expliquer la présence dans les observations de certains auteurs, d'anomalies particulières (nécrose fibrinoïde, éosinophilie, histiocyte, épithélioïde). L'aspect du ganglion étant fonction de la date de la découverte de la maladie. Cependant les trois caractères fondamentaux sont indispensables au diagnostic.

2 - CARACTÈRES ULTRASTRUCTURAUX.

Cette étude réalisée par plusieurs auteurs (5,22, 72,82,86,93) a permis de constater que :

- La majorité des cellules étudiées dans le ganglion n'ont pas d'aspect distinctif de celle que l'on rencontre dans un état de réaction immunitaire banale. Les cellules plasmocytaires et lymphoïdes abondantes sont encastrées dans une importante quantité de débris cellulaires formés de réticulum endoplasmique rugueux, de fragments de membranes et d'un matériel amorphe cytoplasmique (82). PALUTKE (86) constate lui aussi la présence de ces importants débris cytoplasmiques intercellulaires et les rapproche du matériel amorphe éosinophile observé au microscope optique. MATZ (72) remarque l'existence de fibres de collagène.

- Les vaisseaux prédominant dans le ganglion ont la taille de la veinule post-capillaire. Ils sont formés de 2 à 3 cellules endothéliales volumineuses en section transverse. Les cellules sont hypertrophiées de taille variable (22) faisant saillie dans la lumière. PALUTKE (86)

note la présence d'inclusions cytoplasmiques tubulaires. La jonction intercellulaire est toujours intacte, mais il peut exister des thrombi plaquettaires dans la lumière vasculaire (72)

- Ces cellules endothéliales sont entourées d'un matériel épais ressemblant à une membrane basale, mais sa densité est inhomogène et elle comprend une certaine quantité de débris cellulaires et de fibres de collagène. Ce Collagène a une structure particulière en bande; de plus le matériel membranoïde aurait une disposition plurilamellaire (22). Cette accumulation de matériel extracellulaire à la périphérie du capillaire expliquerait l'épaississement de la paroi capillaire au microscope optique. On pourrait penser que " la prolifération vasculaire " ne correspondrait en réalité qu'à une plus grande visibilité des vaisseaux au microscope optique due à cet épaississement pariétal; en effet on n'a jamais observé d'augmentation de l'activité mitotique au niveau des cellules vasculaires.

La microscopie électronique a permis de distinguer les différents éléments cellulaires envahissant les ganglions :

- MATZ (72) constate la présence d'amas cellulaires denses dans la zone corticale du ganglion. Ces cellules mononuclées très serrées entre elles auraient le caractère de petits lymphocytes et de plasmocytes.

- Les immunoblastes décrits par PALUTKE (86) au microscope électronique à transmission ont un réseau chromatinien très lâche avec plusieurs nucléoles volumineux. Dans le cytoplasme il existe de courts segments rugueux de réticulum endoplasmique. VALDES (122) observe en microscopie électronique à balayage la fréquence de fines villosités hérissant la surface des immunoblastes. Cet aspect pourrait différencier les immunoblastes de type B et de type T. Sur ces dernières les villosités sont plus rares et moins saillantes.

- Il existe de nombreuses formes transitionnelles avec des lymphocytes plasmocytoïdes, des plasmocytes, ces cellules contenant une quantité variable d'ergastoplasme rugueux.

- Des histiocytes notés par MATZ (72) contiennent des lymphocytes partiellement dégénérés et même des plasmocytes presque intacts, mais présentant cependant une dégénérescence mitochondriale précoce. Cet excès de destruction cellulaire n'a pu être expliqué par l'auteur.

- Nous signalons enfin une étude particulière réalisée par AVERBACK (5) sur des "cellules macaronis" déjà individualisées en microscopie optique. Le cytoplasme contient d'importantes formations tubulaires, anguleuses, entourées sur elle-même, mais de diamètre variable, à l'origine du nom donné à ces cellules. Ces formations ont une paroi dense formée de granules et sont séparées les unes des autres par des mitochondries et des vésicules pleines. Il existe des structures filamenteuses longues et du matériel rappelant les corps de Golgi.

3 - Etude immuno-histologique

LUKES (66) avait émis l'hypothèse que les immunoblastes décrits en microscopie optique étaient de type B ; de son côté VALDES (122) en microscopie électronique à balayage notait des caractères particuliers sur les immunoblastes : ce qui renforçait les suppositions de LUKES. En fait, ces deux auteurs reconnaissent qu'il leur est impossible d'affirmer objectivement l'origine B de ces immunoblastes.

Actuellement deux techniques permettent de mettre en évidence l'activité sécrétrice des cellules de type B ; ce sont l'immunofluorescence et l'immunoenzymologie.

a) - Immunofluorescence, cette étude a permis de montrer sur toutes les préparations où cet examen fut pratiqué la présence conjointe de cellules révélées par des conjugués anti α ; anti μ , anti ξ et anti κ confirmant le caractère polyclonal déjà suggéré par l'existence d'une hyperimmunoglobulinémie diffuse.

Seul DELSOL (18) constate en dehors de toute lésion évoquant un sarcome, un aspect monoclonal de la sécrétion d'Ig M

de type lambda, mais il existait une discordance avec l'immunoélectrophorèse qui indiquait une Ig M de type kappa.

De plus il est important de remarquer avec MOORE (77) la présence évidente d'une sécrétion polyclonale dans ce ganglion sans anomalie immunoélectrophorétique du plasma.

Sur le plan morphologique, cette sécrétion relève de deux types cellulaires.

- d'une part des éléments blastiques : cellules volumineuses à noyau central correspondant probablement à des immunoblastes (18,22)

- d'autre part des cellules plasmocytaires : celles-ci entourent les vaisseaux, mais sont aussi dispersés dans le ganglion (77). Il n'a pas été noté de dépôts membranux ou de complexe antigène-anticorps dans les vaisseaux. (82).

b) - immunoenzymologie : (80,114). Cette technique permet une approche à la fois histopathologique et immunologique. Sa spécificité est identique à l'immunofluorescence, mais sa sensibilité est supérieure.(90).

Le principe de cette technique est identique à celui de l'immunofluorescence. Mais ici les globulines "réactifs" au lieu d'être marquées par un conjugué fluorescent, le sont par un enzyme. Il s'agit essentiellement de la peroxydase, que l'on mettra en évidence par une réaction spécifique. Cette méthode est très intéressante et offre beaucoup d'avantages. Outre la meilleure sensibilité déjà notée, elle permet sur le plan technique l'utilisation d'un microscope conventionnel, l'emploi du matériel histologique habituel, une stabilité plus grande de la coloration au cours du temps (permettant alors des études rétrospectives), enfin une facilité d'identification des cellules qui sont surcolorées de façon habituelle.

Une étude utilisant cette technique a été réalisée par HORNE(47). NATHWANI (81) et NIEMAN (82).

- les cytoplasmes des cellules lymphoïdes contiennent une des

trois classes d'immunoglobulines Ig A, Ig G ou Ig M (47.82). Cependant nathwani (81) constate la présence dans 18 cas sur 32 étudiés, de réaction immunoperoxydase positive pour les grandes cellules lymphoïdes et pour les chaînes K et λ . Une telle différence a été également constatée pour les chaînes légères.

- les plasmocytes étaient immunoperoxydase positifs dans tous les cas pour les chaînes K et λ et dans 29 cas il existait sur une même lame la présence de plasmocytes sécrétant différents types de chaînes lourdes (81).

- Cette réaction était positive chez le même auteur (81) pour quelques cellules histiocytaires. Cette image pourrait alors correspondre à un phénomène de phagocytose des protéines.(42).

L'immunofluorescence et l'immunoenzymologie permettent de confirmer que la prolifération cellulaire immunoblastique et lymphoïde observée au niveau ganglionnaire dépend du système B. Ces études, outre l'intérêt pathogénique fondamental, permettraient aussi d'établir le pronostic. En effet la disparition d'un aspect de sécrétion polyclonale sur la lame aux dépends d'un aspect sécrétoire monoclonal ferait redouter l'évolution sarcomateuse.

B - Etude histologique de la rate

Son volume et son poids sont très fréquemment augmentés variant de 230 g à 2.000 g. (81). L'aspect extérieur de même que la consistance sont normaux. A la coupe, la rate apparaît rouge-brunâtre avec une augmentation des corpuscules de Malpighi. Dans certains cas, il existe de petits infarctus et des importantes nécroses sous-capsulaires. (37.66).

Cette augmentation de volume de la rate ne s'accompagne pas obligatoirement de signes histologiques de la LAI. En effet, LUKES (66) note 2 rates normales pour 12 hypertrophiées et NATHWANI (81) note 10 rates normales pour 25 étudiées. Il en fut de même chez plusieurs auteurs (52.53.56) et chez notre malade : la rate pesait 280 g mais ne présentait

aucune lésion histologique. Les anomalies constatées atteignent la pulpe blanche et la pulpe rouge.

1 - La pulpe blanche présente fréquemment une hypertrophie. Celle-ci est rapportée à une importante infiltration par des immunoblastes, plasmocytes et parfois des polynucléaires éosinophiles (37). La vascularisation est modérément augmentée de même que les fibres de réticuline, ces deux caractères étant surtout nets à la périphérie du corpuscule de MALPIGHI. Dans certains cas, il peut exister une fibrose périfolliculaire atteignant quelques corpuscules (82). Il existe parfois un dépôt interstitiel acidophile amorphe ainsi qu'un infiltrat tâché d'histiocytes et une transformation granulomateuse des centres germinatifs (32.37.81).

DELSOL (18) rapporte la présence d'une hypoplasie de la pulpe blanche mais elle apparaît en relation avec une chimiothérapie antérieure.

2 - La pulpe rouge est le siège d'une importante infiltration d'immunoblastes et de plasmocytes, soit diffuse, soit localisée aux cordons de BILLROTH. Il existe également un dépôt d'hémosidérine et des macrophages contenant des pigments ferriques.

Ces deux constatations sont probablement en relation avec le processus hémolytique (82).

Les travées septales peuvent présenter une infiltration lymphocytaire, plasmocytaire et immunoblastique ainsi qu'un certain degré d'hypervascularisation (37).

C - Etude histologique des autres organes.

1 - Le foie

Les espaces portes sont souvent infiltrés en quantité variable par des cellules lymphocytaires immunoblastiques et parfois éosinophiles. Il existe parfois de petits foyers lympho-plasmocytaires dans les lobules hépatiques, entraînant une désorganisation de l'architecture du lobule hépatique dont les limites deviennent irrégulières.(66).

Aucune anomalie n'a été constatée au niveau de la cellule hépatique. Signalons la présence pour certains auteurs (18.52) de foyers d'hématopoïèse extra-cellulaire et chez d'autres (17.18) de petits foyers de nécrose avec hyperplasie kuppfférienne.

2 - La peau

L'épiderme est toujours intact, mais on constate une infiltration du derme s'étendant parfois jusqu'à la membrane basale de l'épiderme. Cette infiltration cellulaire peut former, soit de petits amas disséminés dominant autour des vaisseaux, des formations nerveuses et des annexes, soit de larges plages tumorales qui ont souvent une traduction clinique sous forme de nodules ou placards érythémateux (18.78.82.92).

Cet infiltrat est composé de lymphocytes, de plasmocytes, de cellules lymphoïdes, de cellules histiocytaires épithéliales et d'immunoblastes, ces derniers se rencontrant essentiellement dans les plages importantes.(37). Il existe aussi une augmentation des fibres de réticuline et quelques débris amorphes intercellulaires. (78.82). L'hyperplasie vasculaire notée dans les zones infiltrées n'est jamais majeure, de plus elle est très inconstante (81).

3 - Le poumon

Si la plèvre ne paraît jamais atteinte, plusieurs auteurs constatent l'apparition d'anomalies radiologiques pulmonaires, soit réticulonodulaire, soit nodulaire. A la thoracotomie, il existe une infiltration diffuse du poumon par de petits nodules. Ces infiltrations cellulaires sont bien limitées, mais ont une tendance à fusionner. A l'intérieur de ces nodules l'architecture alvéolaire est souvent reconnaissable. Les alvéoles réduites en taille ont une paroi fine et sont bordées par des pneumocytes granuleux hypertrophiques. Elles contiennent des immunoblastes (37) et des macrophages (50). Les septa alvéolaires et le tissu interstitiel sont infiltrés de lymphocytes, plasmocytes, immunoblastes associés à une légère fibrose, une hyperplasie des cellules endothéliales (50) et d'abondants dépôts de substance fibrillaire, P.A.S. positif (37).

FRIZZERA (37) constate en certains endroits des plages formées de pneumocytes et d'immunoblastes parsemés de petits foyers de lymphocytes.

Il n'existait pas d'hyperplasie vasculaire chez certains auteurs (5.37.50). Cependant MATHE (70) signale l'existence de signes typiques de la L.A.I. à l'histologie de ces nodules, sans en préciser cependant la description. Une étude en immunofluorescence de ces infiltrats a montré l'existence d'une sécrétion polyclonale d'immunoglobulines (50).

4 - Autres organes.

Ce sont surtout des constatations nécropsiques. Rein, pancréas, péricarde peuvent être infiltrés de plasmocytes, lymphocytes et d'immunoblastes.

D - Notre malade

Sur le plan histologique, on retrouve une homogénéisation du ganglion par une nappe cellulaire polymorphe, une hypervascularisation importante et des dépôts interstitiels acidophiles. De plus le test en immunofluorescence est fortement positif pour les Ig A et Ig G. Une telle lésion histologique associée à une immunofluorescence positive et à une altération du système lymphocytaire B est en faveur du diagnostic de L.A.I.

V - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

La lymphadénopathie angio-immunoblastique (L.A.I.) fut initialement caractérisée par des critères histologiques (32.66). Son tableau clinique et biologique, bien que particulier, n'ayant rien de spécifique, de nombreuses maladies peuvent au départ être confondues avec la L.A.I.

De la banale mononucléose infectieuse à la leucose lymphoïde, toutes les affections ganglionnaires peuvent au départ être discutées surtout lorsqu'il existe une dysglobulinémie monoclonale : c'est le cas de la macroglobulinémie de WALDENSTRÖM et de la maladie des chaînes lourdes. Cependant le plus souvent le syndrome hématologique et les sérologies emportent la décision. Dans le doute une biopsie ganglionnaire est toujours effectuée. Le diagnostic différentiel reste alors histologique.

A - Les affections bénignes

L'aspect histologique de la mononucléose infectieuse, de la toxoplasmose, de l'adénite post vaccinale ou de l'adénite après prise d'hydantoïne peut avoir au premier coup d'oeil un aspect semblable à celui de la L.A.I.

1 - Les adénites spécifiques nodulaires

a - La mononucléose infectieuse

Sur le plan clinique et biologique il existe beaucoup de similitude :

- atteinte de l'état général, fièvre, rash éruptif spontané ou après prise de médicament surtout l'ampicilline adénomégalie, hépatomégalie,

- un syndrome inflammatoire avec parfois une gammapathie polyclonale (2). Cependant le M N I test est le plus souvent négatif dans la L.A.I.

dans les cas douteux, une biopsie permettra de retrouver (3) :

- une augmentation du nombre et de taille des follicules

lymphoïdes

- une prolifération intra-folliculaire de cellules lymphoblastiques, de lymphocytes atypiques, d'histiocytes, de plus il existe de nombreuses mitoses
- une prolifération péri-folliculaire de lymphocytes
- la présence dans la zone paracorticale de grandes cellules mononuclées et de cellules très atypiques.

Cet aspect ne peut pas prêter à confusion avec la L.A.I. cependant dans certains cas, il peut exister une homogénéisation de l'architecture ganglionnaire par une prolifération polymorphe (104), l'envahissement de la capsule et des cellules atypiques rappelant la cellule de STENBERG (64).

En fait l'absence d'une hypervascularisation, de dépôt amorphe acidophile, la présence de cellules atypiques mononucléées, de nombreuses mitoses permettent de différencier cet aspect de la L.A.I.

b - la toxoplasmose

La aussi sur le plan clinique et biologique le problème peut se poser d'autant que certains auteurs (76) ont pu considérer la L.A.I. comme une forme particulière de toxoplasmose.

Mais comme le souligne FLANDRIN (34) deux caractères permettent d'éliminer ce diagnostic

- d'une part, le sérodiagnostic de toxoplasmose qui est presque toujours négatif
- d'autre part, l'aspect histologique d'une adénite toxoplasmique associant (8) :
 - une hyperplasie folliculaire réactionnelle avec de nombreuses mitoses du centre germinatif, des cellules nécrotiques avec des particules nucléaires dont certaines sont des macrophages.

- dans la zone interfolliculaire, au niveau cortical et paracortical, présence d'amas de cellules histiocytaires à tendance épithélioïdes

- distension des sinus sous capsulaires et trabéculaires par des cellules monocytoïdes

- Parfois l'existence d'une infiltration des cordons médullaires par des cellules plasmocytaires et des immunoblastes pouvant, dans certains cas, simuler la cellule de STERNBERG.

En fait, même devant cette prolifération pléomorphe des cordons médullaires avec des cellules pseudo Sternbergiennes, l'adénite de PIRINGER-KUCHINKA peut rarement prêter à confusion avec la L.A.I. En effet, il n'existe pas d'homogénéisation diffuse du ganglion ou d'hyperplasie vasculaire. De plus les techniques immunologiques (111) appuieront le diagnostic de parasitose.

2 - Les Adénites spécifiques diffuses

a - Adénite post vaccinale

HARSTOCK (45) remarque dans les ganglions de sujets vaccinés contre la variole, la présence de lésions particulières :

- une hyperplasie du tissu ganglionnaire pouvant être folliculaire, diffuse ou mixte

- une augmentation du nombre d'immunoblastes regroupés en petits amas dans le tissu lymphoïde

- une prolifération vasculaire et une dilatation souvent localisée des sinus

- enfin, une prolifération comprenant un nombre varié de cellules éosinophiles, de plasmocytes, et de mastocytes.

Cet aspect, surtout en présence d'une homogénéisation du ganglion par cette prolifération cellulaire pléomorphe, peut prêter à confusion avec la L.A.I. Cependant l'étude anamnétique (sujet jeune, vaccination datant de 15 jours) la localisation des adénopathies (es-

sentiellement loco régionale) et l'évolution toujours favorable permettent de différencier cet aspect de celui de la L.A.I. En fait, le mode de déclenchement, certains aspects histologiques se rapprochent beaucoup de la L.A.I. (18.86) et il serait très artificiel, du moins sur le plan pathogénique, de les séparer.

b - Adénopathies secondaires aux hydantoïnes

La prise d'hydantoïnes au long cours peut entraîner dans certains cas une maladie voisine de la L.A.I. avec fièvre, rash éruptif, prurit, éosinophilie, adénopathies profondes et superficielles (85.124) et dans certains cas thrombopénie, test de Coombs positif et gammapathie polyclonale (184).

Sur le plan histologique GAMS (39) a décrit 4 aspects :

- une hyperplasie ganglionnaire avec une prolifération cellulaire polymorphe mais l'architecture est conservée et l'aspect est spontanément régressif à l'arrêt de la thérapeutique.

- Pseudo lymphome où il existe une homogénéisation du ganglion avec proliférations cellulaires immunoblastiques, dépôt nécrotiques et débris cellulaire (103). Mais l'arrêt de traitement entraîne là aussi une régression de ces lésions.

- Pseudo pseudo lymphome de même aspect histologique que le précédent mais le pronostic est plus réservé, soit du fait des complications intercurrentes, soit du fait d'une transformation maligne.

- lymphome malin d'aspect histologique franchement malin et non régressif.

Les aspects histologiques du stade II et III sont très voisins de celui de la L.A.I. (malgré le manque d'hypervascularisation majeure) et il pourrait être justifié de les rapprocher.

Les deux réactions histologiques correspondraient à une réac-

tion de type hypersensibilité mais dans la L.A.I. le facteur étiologique serait méconnu (22). Des observations de L.A.I. après prise d'hydantoïnes ont d'ailleurs été publiées (37.56.66.77).

B - Les affections malignes

La lymphadénopathie angio-immunoblastique (L.A.I.) se différencie mal sur le plan clinique d'un hématosarcome Hodgkinien ou non Hodgkinien. Seul l'anatomopathologiste pourra distinguer une maladie de HODGKIN, un lymphome de LENNERT ou un immunoblasto sarcome.

1 - La maladie de HODGKIN

LUKES (66) en étudiant rétrospectivement les lames de sujets atteints de cette affection, constate l'existence de plusieurs lésions ayant l'aspect de la lymphoréticulose maligne mais présentant des caractères suffisants pour en faire une entité à part : la L.A.I. Dès lors, de nombreux auteurs reprenant à leur tour les lames de patients atteints de maladie de HODGKIN reconnurent en fait une L.A.I. (27.66.). (70.75.77. 120).

En effet, sur le plan clinique, les manifestations sont souvent identiques, cependant l'âge de survenue est plus élevé dans la L.A.I. Mais sur le plan biologique, la survenue d'une anémie hémolytique est rare (1% des cas) de même que la présence d'une gammapathie polyclonale. (28).

En fait, ce n'est que sur le plan histologique que l'on éliminera la maladie de HODGKIN :

- la prolifération vasculaire très limitée,
- une composante immunoblastique en quantité normale,
- la cellule de STENBERG. Celle-ci se différencie des immunoblastes atypiques lors d'une étude avec les colorations à l'éosine et à l'hématoxyline par les caractères suivant.. (27)

- Le cytoplasme de la cellule immunoblastique est amphi-

phile et fortement pyroninophile ; de plus, il existe fréquemment des dépôts périnucléaires représentant l'appareil de GOLGI. Dans la cellule de STERNBERG, si le cytoplasme est parfois amphophile et pyroninophile, il est surtout acidophile. Cette coloration étant due au nombre important de mitochondries.

- Le noyau de l'immunoblaste anormal contient 1 ou parfois 3 nucléoles, grands, basophiles, à contours irréguliers et situés à la périphérie du noyau. Dans la cellule de STERNBERG, le nucléole est parfois isolé et volumineux ou multiple. Ils sont acidophiles et leur contour est régulier.

En fait, ce diagnostic est relativement difficile et il faut souligner la nécessité absolue de l'application scrupuleuse des critères morphologiques de la cellule de STERNBERG. Par ailleurs, la technique d'immunofluorescence, de même que celle d'immunoperoxydase, sont d'une aide précieuse, en montrant le caractère immunosécrétant des nombreuses cellules même d'allure atypique.

2 - Le lymphome malin lympho épithélioïde

Cette affection encore appelée lymphome de LENNERT fut décrite par ROBBSMITH (96) en 1939 sous le terme de lymphome de PEEDELL. Comme la L.A.I., elle fut longtemps confondue avec la maladie de HODGKIN ; ROBBSMITH et LENNERT en faisaient jusqu'en 1975 une forme anatomique particulière de la maladie de HODGKIN. Cependant, si l'aspect d'ensemble peut être évocateur de la lymphogranulomatose maligne, certaines particularités permettent d'en faire une entité anatomo-clinique particulière.

a - Cliniquement les deux affections se ressemblent :

- l'âge de début est souvent identique, il existe des réactions d'intolérance aux médicaments,

- le foie et les ganglions sont hypertrophiés bien que de manière moins fréquente,

- on retrouve des signes dysimmunitaires humoraux à type d'hypergammaglobulinémie (12,18) et de test de Coombs positif (18).

b - Sur le plan histologique le lymphome de LENNERT est caractérisé par plusieurs lésions (60) :

- L'architecture ganglionnaire est effacée par une infiltration massive d'histiocytes épithéloïdes. Ceux-ci sont regroupés en petits amas de taille variable. Le sinus périphérique est toujours oblitéré, la capsule est infiltrée. Dans certains cas, il subsiste quelques centres germinaux de petite taille mais sans anomalies architecturales. Ceux-ci sont déjà légèrement infiltrés et déformés par la prolifération cellulaire interfolliculaire.

- L'infiltration cellulaire est pléomorphe faite de cellules histiomonocytaires qui masquent souvent par leur importance les autres éléments cellulaires, tantôt de grande taille au cytoplasme abondant avec un appareil de GOLGI P.A.S. positif, tantôt des cellules épithéloïdes présentant dans leur cytoplasme des vacuoles volumineuses optiquement vides ou contenant des débris cellulaires.(23). Le noyau est vésiculaire contenant de petits nucléoles. Ces cellules sont regroupées en petits amas de 2 à 3 éléments ou parfois en plaque contenant jusqu'à 20 cellules.

- Le tissu interstitiel contient généralement une population hétérogène faite de lymphocytes, d'immunoblastes, de plasmocytes et d'éosinophiles.

- Les lymphocytes sont généralement arrondis avec un noyau légèrement irrégulier contenant une chromatine dense et régulièrement dispersée. Leur taille est plus importante que celle des lymphocytes normaux.

- Les immunoblastes sont toujours présents.

- On peut rencontrer dans certains cas des cellules pseudo-Sternbergofde ou même des cellules géantes de LANGHANS.

- Enfin les plasmocytes sont présents en petit nombre (37).

- Les mitoses sont légèrement augmentées, l'hyperplasie vasculaire est très minime (12) parfois absente (23.55.108). Il n'a pas été constaté de dépôt amorphe intercellulaire (23.55.108).

Cet aspect pourrait prêter à confusion avec la L.A.I. à composante épithélioïde, en fait il existe deux éléments qui permettent de différencier ces affections : au plan histologique, l'hyperplasie vasculaire est absente ou minime dans le lymphome de LENNERT. Il n'existe pas de dépôt amorphe acidophile.

c - au plan immunologique les cellules immunosécrétantes sont rares (30,55) FEDOU (30) montre que la population lymphocytaire du ganglion est formée de cellules de type T. Ceux-ci ont perdu leur activité mitogène expliquant la négativité du test de transformation lymphoblastique mais ils sont capables de former des rosettes E et de la lymphokine. Cette dernière substance expliquerait l'accumulation des cellules épithélioïdes.

La présence de signe de dysfonctionnement immunitaire humoraux et l'aspect très bigarré de la prolifération cellulaire ont conduit certains auteurs (30) à considérer le lymphome de LENNERT comme une adénopathie dysimmunitaire et pseudo lymphomateuse (18) intéressant les cellules du système lymphocytaire T. Ainsi le lymphome malin lympho-épithélioïde ne serait pas une prolifération au sens strict du terme mais plutôt une lésion hyperplasique de type réaction immunitaire (55).

Cette affection serait ainsi l'homologue de la lymphadénopathie angio-immunoblastique (L.A.I.), l'une intéressant les cellules lymphocytaires T, la seconde les cellules lymphocytaires B.

Cette hypothèse serait d'autant plus séduisante que, comme dans la L.A.I., le lymphome de LENNERT est capable de régression, de complication infectieuse ou même de véritable dégénérescence sarcomateuse sous la forme de sarcome immunoblastique (55). Dans cette hypothèse, il paraît difficile de considérer cette affection comme un type histologique particulier de la L.A.I., ainsi que certains auteurs (18,25,95) l'avaient supposé en l'assimilant au type III de la classification de LUKES (25). Il serait beaucoup plus licite, comme le propose DELSOL (18) et FEDOU (30), de regrouper ces deux affections dans le cadre des adénopathies dysimmunitaires et pseudolymphomateuses.

d - En résumé : si sur le plan étiopathogénique ces affections paraissent avoir une origine différente, sur le plan histologique la confusion peut être facile entre la L.A.I. de type III de LUKES et un lymphome malin lymphoépithélioïde. Cependant la recherche scrupuleuse des 3 critères histologiques définissant la L.A.I. associée aux études immunologiques (études des lymphocytes, immunofluorescence, immunoperoxydase) permettront dans la plupart des cas de faire le diagnostic.

3 - Le sarcome immunoblastique

Son aspect est très loin du polymorphisme cellulaire et de l'hyperplasie vasculaire de la L.A.I. Dans ce sarcome, il existe une prolifération monomorphe maligne d'immunoblastes sur un fond de réseau vasculaire avec envahissement plus ou moins complet du ganglion. En fait, comme l'a montré NATHWANI (81) la répétition des biopsies et l'étude systématique de tout le ganglion de L.A.I. par des coupes répétées ont fait découvrir des plages évoquant une prolifération sarcomateuse dans de nombreux cas. Une telle constatation semble faire entrer le sarcome immunoblastique dans le cadre des complications plus que dans celui du diagnostic différentiel de la L.A.I.

d - En résumé : si sur le plan étiopathogénique ces affections paraissent avoir une origine différente, sur le plan histologique la confusion peut être facile entre la L.A.I. de type III de LUKES et un lymphome malin lymphoépithélioïde. Cependant la recherche scrupuleuse des 3 critères histologiques définissant la L.A.I. associée aux études immunologiques (études des lymphocytes, immunofluorescence, immunoperoxydase) permettront dans la plupart des cas de faire le diagnostic.

3 - Le sarcome immunoblastique

Son aspect est très loin du polymorphisme cellulaire et de l'hyperplasie vasculaire de la L.A.I. Dans ce sarcome, il existe une prolifération monomorphe maligne d'immunoblastes sur un fond de réseau vasculaire avec envahissement plus ou moins complet du ganglion. En fait, comme l'a montré NATHWANI (81) la répétition des biopsies et l'étude systématique de tout le ganglion de L.A.I. par des coupes répétées ont fait découvrir des plages évoquant une prolifération sarcomateuse dans de nombreux cas. Une telle constatation semble faire entrer le sarcome immunoblastique dans le cadre des complications plus que dans celui du diagnostic différentiel de la L.A.I.

VI - PLACE NOSOLOGIQUE DE LA L.A.I.

La place nosologique de cette entité, plus historique que clinique, n'est pas encore unanimement établie (26). Alors que FLANDRIN (33), dans sa première publication en 1972 parlait de sarcomatose à différenciation plasmocytaire, la plupart des auteurs (24.37.70.95.107) évoquent depuis un processus non néoplasique essentiellement réactionnel avec une intense prolifération des B lymphocytes sur un mode polyclonal.

A - La L.A.I. est-elle une variété de lymphome ?

Bien qu'il existe un effacement de l'architecture nodale ganglionnaire, plusieurs données sont fondamentalement différentes de celles observées dans les lymphomes malins (36.37.66.67) : respect du sinus marginal du ganglion, persistance dans certains cas de follicules lymphoïdes modifiés, caractère très polymorphe de l'infiltrat cellulaire en l'absence de cellule de STERNBERG, prolifération vasculaire importante et aspect non tumoral des localisations extralymphatiques trouvées à l'autopsie.

B - La L.A.I. peut-elle se classer dans les adénites réactionnelles banales ?

Une réaction hyperplasique riche en immunoblastes, comme dans la mononucléose infectieuse ou certaines adénites non spécifiques, peut également être évoquée. Mais dans ces cas l'aspect clinique et biologique est souvent moins alarmant et surtout la prolifération immunoblastique s'associe à une hyperplasie folliculaire marquée et l'architecture ganglionnaire normale est respectée (18).

C - Ainsi à côté de ces deux types lésionnels, les lésions histologiques du ganglion simulent souvent un granulome Hodgkinien ou un lymphome malin. Les tableaux cliniques, bien que variés dans leur intensité, regroupent des caractères communs associant à des adénopathies plus ou moins généralisées, la présence inconstante d'hépatosplénomégalie et des signes biologiques variés dominés par des perturbations im-

munologiques.

Tous ces caractères confèrent à l'ensemble une certaine originalité (18). Outre l'aspect histologique et biologique, l'évolution est aussi variable, et la survenue de véritables sarcomes a fait considérer ces lésions comme de véritables états pré-sarcomateux (22.57.66). DELSOL (18) a attiré l'attention sur la diversité des lésions ganglionnaires pseudolymphomateuses s'accompagnant de troubles immunologiques. L'auteur propose de regrouper ces différentes altérations sous le terme "Adénopathie dysimmunitaire et pseudo lymphomateuse". Il propose une classification à l'intérieur de cette zone frontière en fonction de la dominance cellulaire de l'infiltration polymorphe. Il distingue donc deux types lésionnels : les adénopathies dysimmunitaires et pseudolymphomateuses (A.D.P.L.) de type I et de type II.

1 - A.D.P.L. de type I.

Elles sont définies sur le plan cytologique par la prédominance de cellules immunoblastiques et plasmocytaires et sur le plan physiopathologique par la disparition de l'activité suppressive des lymphocytes T et une réponse immunitaire pathologique par sa durée et son importance.

A l'intérieur de ce groupe, certaines affections seraient relativement bien définies formant de véritables entités anatomocliniques comme la L.A.I. ou le pseudolymphome secondaire à la prise d'hydantoïne ou l'adénite post vaccinale. Ces deux dernières affections pourraient être en fait des formes de la L.A.I. mais aucune étude récente n'a permis de confirmer cette hypothèse. Cependant la survenue de L.A.I. après prise d'hydantoïne est troublante (47.66). Par contre, d'autres altérations histologiques parfois publiées sous le terme de sarcome ganglionnaire diffuse (33) de plasmocytome leucémique extra médullaire de FORSTER (18), de plasmocytome ganglionnaire de LEJEUNE (59) ou parfois de simples modifications ganglionnaires où un caractère histologique manque pour les classer dans la L.A.I. pourraient se classer dans les A.D.P.L. de type I.

2 - A.D.P.L. de type II

Elles sont définies sur le plan cytologique par la prédominance de cellules épithéloïdes, sur le plan clinique par la fréquence de localisation naso-pharyngées de l'infiltrat, sur le plan physiopathologique par une hyperactivité des cellules lymphocytaires T (l'accumulation de cellules épithéloïdes sous l'influence de lymphokinines pourrait être un argument indirect d'activation des T lymphocytes).

Dans ce groupe l'auteur (18) classerait là encore une entité anatomo clinique : "le lymphome de LENNERT et l'ancien type III de L.A.I. décrit par LUKES (25)".

3 - En fait une telle hypothèse pose le problème de définition de la L.A.I. et des autres affections rentrant dans ce groupe. Comme nous l'avons vu, l'aspect clinique n'a rien de particulier qui puisse différencier ces affections entre elles, la gammopathie polyclonale indispensable pour certains auteurs (42) peut se rencontrer dans d'autres affections ayant des aspects histologiques voisins de la L.A.I. (8,54,55, 60,124). Sur le plan histologique, la description par certains auteurs (101) de prolifération de cellule B et T, le passage de lésion de L.A.I. du type I au type III (95), l'apparition d'une maladie de HODGKIN au cours de la L.A.I. (120), posent plusieurs problèmes.

En effet au vu de ces données, des discussions que suscite la définition de la L.A.I. sont importantes et l'aspect histologique ne paraît pas suffisant. Les 3 types histologiques définis par LUKES et rapportés par DORFMAN (25) sont-ils 3 aspects évolutifs voire même résolutif de la L.A.I. ou le type III est-il une lésion différente par son mécanisme physiopathologique. Il semble donc actuellement souhaitable de consolider la définition de cette entité qu'est la L.A.I. par les études immunohistologiques. Des études ultérieures pourront peut être, grâce à ces examens, permettre une classification de ces états présarcomateux aboutissant à une meilleure connaissance du pronostic et des thérapeutiques.

4 - Un autre problème posé par la L.A.I. est celui des limites morphologiques de la malignité. La fréquence de diagnostic initial

de maladie de HODGKIN (70) ou de réticulosarcomes (70), les hésitations de certains (101) entre le diagnostic de L.A.I. et de lymphogranulomatose maligne et les indices laissant supposer la malignité : débordement capsulaire, remaniement structural du ganglion, gravité évolutive, sensibilité aux anti-mitotiques, caractère récidivant, laissent à penser que la morphologie seule sera probablement impuissante à répondre à ce dilemme.(26). Mais de telles constatations, de même que l'observation de leucémies ou de sarcomes apparus après traitement immunosuppresseur, chez des sujets sénescents sans pathologie antérieure ou au cours de maladies dysimmunitaires, pose le rôle éventuel d'une perturbation immunologique dans le développement de la malignité.

Favoriserait-elle l'action de virus oncogéniques (102). En fait, pour DUHAMEL (26), de telles questions doivent exclure les discussions nosologiques prématurées relatives à sa nature exacte. Pour NATHWANI (81) l'étude du caryotype pourrait être intéressante dans les lésions équivoques.

D - Notre malade confirme bien les problèmes qui existent de définition de la L.A.I. et des limites de la malignité.

En effet, un ancétomopathologiste sur 3, a réfuté le diagnostic sur l'absence de troubles immunologiques biologiques et a porté l'hypothèse diagnostique d'un lymphome centrofolliculaire à minima. En fait, la démarche lente de telles lésions (41) paraît incompatible avec l'évolution rapide de l'affection chez notre malade (découverte d'un immunoblastosarcome 3 mois après, décès malgré chimiothérapie un an après).

VII - LES MODALITES EVOLUTIVES

A - Les évolutions favorables

Elles ne représentent que 40 % des sujets atteints de la L.A.I. Le recul n'étant que de 26,8 mois. Certains auteurs, en s'abstenant de toute thérapeutique, ont permis d'apprécier l'évolution spontanée. Nous constatons donc qu'il existe deux aspects évolutifs de l'affection.

1 - Les rémissions stables : nous ne parlerons pas encore de guérison mais dans 31, 5 % des cas de survie, les patients, après une poussée de l'affection qui permet de faire le diagnostic, n'ont plus présenté de signe de L.A.I. La rémission étant obtenue spontanément (5.18.22.81.82.83.93) ou après traitement corticothérapique ou chimiothérapique (27.32.) Dans 7 cas sur 12, on constate la responsabilité d'un médicament dans le déclenchement de l'affection (13.18.27.72.97.106). Chez trois auteurs (13.18.27) les preuves de la sensibilité du produit étaient démontrées (T T L. I D R. test d'inhibition).

2 - Les rémissions avec rechutes : Elles surviennent dans 68,5 % des cas de survie. Les patients, quelque soit le traitement, ont présenté une rémission de l'affection avec disparition des signes cliniques et biologiques, puis quelques temps après les signes de la L.A.I. réapparaissaient avec un tableau semblable (72.109) ou parfois enrichis de signes nouveaux. (95)

Cette rémission appelle trois remarques :

- tous les malades ont eu une chimiothérapie, corticothérapie ou radiothérapie,

- les phases de rémissions sont de durée variable allant de quelques jours (122) à plusieurs années (117) (18 mois) et dans 5 observations la nouvelle poussée fut déclenchée par un médicament de type antibiotique (27.51.92.97.100)

AUTEURS	GUERISONS	REMISSIONS
BENSA		1
COOPERBERG		1
CHELILOUL	1	
DARNIS	1	
DELSOL	2	2
DIEBOLD	1	
DUJARDIN	1	1
ELLEGARD		1
HOSSEFELD		2
ISEMAN		1
JACOBSON		1
KALUS	0	1
MATHE	2	1
MATZ	1	
PRUZANSKI		2
REYNAUD		2
ROCHANT	1	1
ROUANET	0	1
SCHAEFFER		1
SCHULTZ	1	
SEBAHOUN		1
THOMAS		1
TRAN	1	5
	12	26
	31,5 %	68,5 %

- le recul maximum n'est que de 91 mois (81).

Donc, au vu de ces deux évolutions, il semblerait que spontanément la L.A.I. évoluerait selon la loi du tout ou rien. En fait, le nombre d'observations ou aucun traitement n'a été appliqué est trop faible pour pouvoir affirmer une telle hypothèse, mais sur 22 observations 13 eurent une rémission spontanée sans récédive à ce jour,

7 décédèrent rapidement dans un tableau évolutif,

2 eurent une évolution prolongée, grévée de rechutes. Cependant l'un(81) ne présentait à l'autopsie aucun signe de L.A.I. (recul de 45 mois), l'autre (77) ne fut pas contrôlé par nécropsie, la cause du décès étant inconnue (recul de 6 mois)

B - Les complications

Elles sont nombreuses, il peut s'agir de reprise évolutive de l'affection avec un tableau clinique qui se complète ou bien de complications plus particulières. Ce sont surtout des surinfections, des hémorragies, des manifestations thrombo-emboliques ou des pancytopénies.

1 - les infections

fréquemment rencontrées, elles sont très variées. Cependant deux types d'état infectieux dominant :

- les infections broncho-pulmonaires à germes divers surtout fréquentes chez des sujets immunodéprimés : pseudomonas aeruginosas (42.66.72) Pneumocystis carinii (66.77.81) Candida Albicans (66.67), cryptococcus neoformans

- des septicémies accompagnant fréquemment les infections bronchopulmonaires et souvent dues au même type de germe. Morexella (66)

Certains auteurs ont noté aussi des localisations méningitiques (77.95), de péricardite, (86.117), et d'amygdalite suppurée (95.116).

Moins fréquemment on constate la présence d'infection de type viral (zona, varicelle (18) ou herpétiques (32.77.95).

AUTEURS	D C D	transfor- mation maligne	Septi- cémie	I Bron- cho pul- monaire	Hémorra- gie	I hepato- collu- laire	Autres causes	Nombre inter- prétable
ABU-ZARHA	1			1				1
ASHER	1		(1)	1 x				1
DELSOL	5		1/3	1/3	1/3			3
DONJHUSEN	10							
DUJARDIN	3	4				1/1		
FISHER	1	1					1	1
FLANDRIN	9	2					1	1
FRUTZERA	1	1		1				
HORNE	1			1				1
HOFARTH	1	1					1	1
JACOBSON	2		2					2
KALUS	1				1			1
KFSSLER	1	1	1					1
LAPES	1			(1)	1			1
LUKES	18	3	1	4		3	4	12
MATHE	1						1	1
MATZ	2		1	1(1)				2
MEUGE	10	1	4	6				10
MOORE	10		1	3				4
MUNOZ	1			(1)				1
NATHWANI	4	36	7	21	1	1	6	36
NIEMAN	5		4			1		5
PALUTKE	1		1	(1)				1
PETIT	2	1		1			1	2
PRUZANSKI	0	1						-
RIZYHAUD	2		1	1				2
SCHAEFFER	0	1						-
TANGUN	1			1				1
THOMAS	2		2	(1)				2
THOT	1	1					1	1
TRAN	1	1						-
TURKEL	1	1			1			1
YATAGANAS	1	1					1	1
			27	43,7%	5,2%	6,1%	18	96

Dans certains cas il existait des périodes d'hyperthermies inexpliquées sans qu'une poussée évolutive de L.A.I. puisse être incriminée.

2 - Les hémorragies

Elles sont signalées par plusieurs auteurs. Dans la majorité des cas, elles sont d'origine gastro-intestinales (32.52.66.120) ou parfois rectales.(56). Les études nécropsiques ne mentionnent pas leur origine, cependant il semble que l'on puisse noter deux types de lésion : d'une part des ulcérations gastro-intestinales (32.72) parfois importantes qui pour ABU-ZAHRA seraient d'origine herpétique mais la corticothérapie pourrait être mise en cause.

D'autre part des lésions spécifiques à type d'hyperplasie pseudo tumorale du tissu lymphoïde digestif telles que les ont décrites DIEBOLD (22) et NATHWANI (81). Ce dernier (81) mentionne par ailleurs une hémorragie pleuropulmonaire.

3 - Les complications thromboemboliques

Fréquemment rencontrées, elles peuvent se manifester sous des aspects très variés :

- infarctus du myocarde (22.81)
- embolie pulmonaire (4.31.81.89)
- nécrose digitale (18.86)
- phlébite (97)
- thrombose dans les territoires cérébraux (31)

Dans certains cas, ces phénomènes furent rapportés à la présence d'une cryoglobulinémie (27.89) ou à une vascularité (81). Dans les autres cas l'hyperparaprotéïnémie pourrait être mise en cause.

4 - Pancytopénie

Elle est signalée par plusieurs auteurs (32.52.86) bien que l'existence du traitement aplasiant antérieur soit très fréquent. Cepen-

dant KALUS (52) constate son existence avant une chimiothérapie.

5 - D'autres complications sont notées chez certains malades : insuffisance rénale (32,127,131), insuffisance hépatique (32,70,97), hépatite (81), pancréatite (32), péritonite post opératoire (81), débâcle diarrhéique (131).

Là encore, l'utilisation du traitement chimiothérapique et corticoïde doit rendre prudent dans leur interprétation.

C - La dégénérescence maligne de la L.A.I.

Elle est rapportée par plusieurs auteurs. 3 types de dégénérescence sont décrits : une maladie de HODGKIN, une leucémie aigue, enfin et surtout un sarcome de type immunoblastique.

1 - La maladie de HODGKIN

YATAGANAS (131) constate à l'autopsie d'un sujet porteur de L.A.I. depuis 22 mois un aspect histologique de maladie de HODGKIN à type cellulaire mixte. Pour cet auteur (131) la L.A.I. associée à la maladie de HODGKIN peut représenter l'expression d'un processus immun ou auto immun résultant d'une stimulation chronique du système lymphoïde. La L.A.I. serait une réaction inhabituelle aux agents provoquant la lymphogranulomatose maligne, un substratum cellulaire génétiquement anormal pourrait expliquer une telle évolution. Ainsi la survenue d'une maladie de HODGKIN sur une L.A.I. ne serait que le témoin d'une atteinte à la fois des lymphocytes du système B et des lymphocytes du système T.

2 - La leucémie aigue

MEUGE (75) rapporte le cas d'un malade dont le tableau évolutif évoque une leucémie aigue. Cependant l'auteur n'a pas décrit le type cellulaire ni les explorations complémentaires voire nécropsiques. Une telle évolution, bien que surprenante, n'est pas incompatible avec la L.A.I. En effet MATHE (68) et TURKEL (120) ont constaté un tableau de leucémie aigue lymphoïde immunoblastique chez des sujets porteurs de lymphosarcome immunoblastique.

3 - La dégénérescence sarcomateuse

Elle est constatée dans 64 cas. En fait jusqu'à l'étude de NATHWANI (81) qui rapporte 44 cas, peu d'auteurs avaient mentionné une telle évolution.

a - Cadre nosologique

La plupart des publications ne signalent pas la classification des lymphomes non Hodhkinien à laquelle ils se réfèrent. Cependant il semble que la majorité des travaux intègrent à la fois dans le terme de sarcome immunoblastique : les lymphomes malins à noyaux non encoché de LUKES (67) et les véritables sarcomes immunoblastiques de LUKES (67) de LENNERT (61) (62) et de MATHE (71) (classification de l'O.M.S.)

Seul FRIZZERA (38) décrit un sarcome à petites cellules.

b - La découverte du sarcome peut se faire dans deux conditions :
=====

au cours de l'évolution de la maladie; le décès étant souvent entraîné par la prolifération maligne (31.38.53.66.81.92.98.99.118.119.120)

ou c'est une découverte d'autopsie (24.38.49.66.81)

Cette dégénérescence maligne de la L.A.I. peut être découverte soit à la première biopsie (81) mais assez souvent ce n'est que secondairement lors d'une nouvelle biopsie (au cours d'une poussée de l'affection) que l'on constatera la transformation maligne.

c - Au plan histologique ont distingue 3 types lésionnels (81)

- Les amas : Ils sont multiples denses bien limités intra ou extravasculaire formés de cellules lymphoïdes larges ayant dans certains cas le caractère de cellules plasmocytaires. La présence de cette invasion vasculaire par des cellules, de même que les embolies tumorales serait assez caractéristique de l'immunoblastosarcome (92)

.../...

- Les îlots : leurs aspects ressemblent à celui des amas mais il est plus large, moins dense, mal limité et toujours extra vasculaire, la principale cellule est une cellule à cytoplasme clair appelée "clear-cells".

- L'atteinte diffuse : le sarcome immunoblastique est alors caractérisé par quelques rares cellules lymphocytaires et surtout une prolifération diffuse de cellules lymphoïdes larges ; celles-ci envahissant le ganglion totalement ou partiellement. Ces cellules lymphoïdes larges peuvent, soit présenter des caractères de cellules plasmocytoïdes, soit n'avoir aucun caractère de cellules plasmocytoïdes, soit montrer une différenciation plasmocytoïde importante, soit enfin associer des cellules lymphoïdes de taille variable (forme intermédiaire) et des cellules plasmocytaires typiques et atypiques.

A ces trois lésions on retrouve conjointement une prolifération vasculaire constante, des dépôts amorphes interstitiels moins fréquents et des obstructions vasculaires. La capsule est très souvent envahie partiellement ou globalement, les mitoses, bien que nombreuses, présentent rarement des caractères anormaux. Les restes du tissu ganglionnaire, s'il n'est pas atteint, a les caractéristiques histologiques de la L.A.I.

d - Au plan immunologique, seules les études immuno-
=====peroxydasiques sont intéressantes. La sécrétion des gammaglobulines par les plasmocytes est constante, intéressant au moins une chaîne K ou λ mais celle-ci est nettement diminuée par les cellules lymphoïdes.

Il peut donc exister dans un même ganglion la combinaison de 2 ou 3 types lésionnels de même que la progression extensive d'amas en îlots ou en lésion diffuse (81).

e - L'apparition du sarcome est variable dans le
=====temps ; dans 36 cas il fut diagnostiqué d'emblée, dans 31 cas c'est au cours d'une deuxième biopsie que l'on constata la transformation maligne. Le temps de latence est alors de 2 mois (81) à 16 ans (66). Dans 7 cas il est inférieur à 8 mois (66.81.105.118.119.120) ; Dans 6 cas il est supérieur à 14 mois (66.81).

f - Le pronostic , d'après NATHWANI, n'est pas affecté par la distribution localisée ou diffuse de la maladie. On note 53 décès sur 62 cas de sarcome. Si l'auteur n'a pas trouvé de différence significative sur le plan clinique et la survie à la thérapeutique, il constate cependant que les patients atteints de sarcomes immunoblastiques sont moins sensibles à la thérapeutique, les périodes de rémissions étant incomplètes.

A l'autopsie, les localisations sarcomateuses sont très variées, si l'atteinte ganglionnaire paraît la plus fréquente, certains auteurs constatent une localisation au niveau : digestif (81), hépatique (118.120), pulmonaire (120), cutané (98), rénal (81). Les autres organes sont atteints très rarement. A noter l'absence de localisation des voies aériennes supérieures chez ces patients.

g - Cette étude permet de soulever plusieurs problèmes

- comment expliquer la transformation maligne

Il semble donc que la L.A.I. soit un état prélymphomateux pouvant évoluer vers un véritable lymphome malin sous l'influence de facteurs inconnus. SALOMON (102) pense que le point de départ de la lésion prélymphomateuse serait un antigène mais que la transformation maligne pourrait dépendre d'un agent oncogène. Une telle hypothèse pourrait expliquer la survenue de sarcome après une vaccination antivariolique (120), ou après une toxoplasmose (92) au cours de la L.A.I. mais d'autre part la possibilité de régressions telles que les a observées NATHWANI (81). En effet BLUMING (10) pense que la dépression temporaire des cellules suppressives du système lymphocytaire T permettrait la prolifération sur un mode sarcomateux des cellules lymphocytaires. Une récupération de l'activité de ces mêmes cellules T suppressives expliquerait la régression de la tumeur.

- Avant les études de NATHWANI cette complication paraissait rare et faisait même discuter pour certains (13) de diagnostic de L.A.I.

En fait il semble que le diagnostic soit souvent méconnu par défaut. En effet le sarcome étant souvent localisé à un ganglion ou

même dans un ganglion, la biopsie peut passer à côté de la lésion (81.105).

Une telle constatation doit inciter à la prudence quand au diagnostic de L.A.I. sans dégénérescence, sur une seule biopsie. Aussi l'étude systématique de tout le ganglion et une nouvelle biopsie faites à quelques mois d'intervalle devrait permettre d'éliminer une dégénérescence maligne; avec une étude en immunoperoxydase, les îlots immunoblastiques déjà constatés par plusieurs auteurs (32.81) pourraient être suspects de dégénérescence si le test est négatif à leur niveau. Encore faudrait-il que tout ganglion suspect soit accessible à la biopsie (Notons que les infiltrations diffuses gardent un caractère sécrétant)

Une telle recherche pourrait avoir aussi un intérêt thérapeutique, la découverte d'un immunoblastosarcome nécessitant une chimiothérapie (76)

- Ainsi la dégénérescence sarcomateuse observée par plusieurs auteurs, permettent de classer la L.A.I. dans les états pré-sarcomateux. La survenue d'une telle lésion n'est pas en fait surprenante étant donné la connaissance d'observation rapportant de telle transformation dans des états inflammatoire auto immunitaire (thyroïdite de Hashimoto, Syndrome de Gougerot- Sjögren)chez des personnes âgées, au cours de traitements immunosuppresseurs) (46.66.67) et expérimentalement au cours de stimulation antigénique chronique chez la souris. (74)

D - Evolution fatale.

Elle représente 58,4 des cas avec une survie moyenne de 12,1 mois.

I - Le mode évolutif est très variable; il se présente sous 3 aspects :

- L'évolution fatale d'un seul tenant, le malade décède rapidement sans avoir présenté de rémission(1.4.13.27.31) (32.47.52.75.78.82.86.89). Le décès survient rapidement dans le mois qui suit le diagnostic (3j , 1j) et les thérapeutiques paraissent totalement inefficace.

TABLEAU N° 11

-97-

AUTEURS	C	D	C	D	Age moyen (mois)	Age extrê- me (mois)	Sur- vie	Age moyen (mois)	Age extrê- me (mois)	AUTEURS	Cas	DC	Age	Sur- vie	Age (mois)
DELSOL	9	5	31				4	27	43	ABU-ZARHA	1	1	3j		
DUJARDIN	5	3	6				2	11	11	ASHER	1	1	-		
FLANDRIN	13	9	9				4	44	78	AVERBACH	1			1	-
HOSSEFELD	2						2	9	11	BENSA	1			1	15
JACOBSON	3	2	3				1	13	13	CHELLOUL	1			1	20
KALUS	2	1	21j	21j			1	36	36	COOPERBERG	1			1	19
LUKES	28	18	15	192			10	13	72	DARNIS	1			1	7
MATHE	1	1	12				3	24		DIEBOLD	1			1	16
MATZ	3	2	9				1	72	72	ELLEGARD	1			1	5
MEUGE	13	11	15				2	9		FISHER	1	1	3		
MOORE	14	10	17				4	52	84	HORNE	1	1	1,5		
NATHWANI	84	49	13				35	23	91	HOWARTH	1	1	13		
NIEMAN	6	5	15	38			1	24	24	ISEMAN	1			1	10
PETIT	2	2	5							KFSSLER	1	1	7		
PRUZANSKI	2						2	22	35	LAPES	1	1	2		
RADASZKIEWICZ	32	17					12			MUKOZ	1	1	1		
REYNAUD	4	2	8	12			2	16	20	NAHUM	1			1	1
ROCHANT	2						2	9	10	NOMANBHOY	1			1	-
THOMAS	6	2	30				14	13	18	PALUTKE	1	1	3		
										ROUANET	1			1	16
										SCHAEFFER	1			1	24
										SCHULTZ	1			1	9
										SEBAHOUN	1			1	13
										TANGUN	1	1	-		
										TOTH	1	1	7		
										TURKEL	1	1	32		
										VAJDELI	1			1	-
										WATANABE	1			1	12
										YATAGANAS	1	1	22		
	231	139	12,3	192	92			24,5	91		29	13	8,3	16	24

D C D : $\frac{58,4}{100}$ 12,1 moisSurvie $\frac{41,5}{100}$ 26,8 mois

- L'évolution fatale survenant après une période de rémission (32.53.120). Cette phase de rémission peut durer de quelques mois (53) à deux ans et demi (120). Le décès était précédé par la réapparition des symptômes de la L.A.I.

- L'évolution fatale peut enfin survenir après une période plus ou moins longue durant laquelle le patient présente plus de deux rechutes de la L.A.I. (51.95.131). Le nombre de rechutes va de 2 (51) à 3 (95) et même 5 (131). Les espaces entre les rechutes sont très variables : à titre d'exemple dans l'observation de YATAGANAS (131) on trouve la première poussée en 1973, la deuxième en 1975 (Août) puis novembre et décembre 1975 et la dernière en avril 1977.

Tous les malades de ce dernier groupe ont été traités, ce qui est un bon argument en faveur de l'efficacité de la thérapeutique. De même le nombre croissant de rémissions semble pouvoir être considéré comme un facteur de bon pronostic.

2 - La cause du décès est dominée par les épisodes infectieux. En effet ceux-ci représentant 70,7 %, dans 27 % un épisode septicémique est mis en cause, dans 43,7 % on retrouve une infection broncho-pulmonaire. De plus dans un cas (4) un épisode infectieux était associé à la cause du décès.

On note aussi : - une hémorragie dans 5,2 %

- une insuffisance hépato-cellulaire
dans 6,1 %

Dans le reste des cas la cause est variée : soit en rapport avec l'évolution d'un processus malin (32.49.66.81.118), d'une méningite (81), d'une crise convulsive (95) d'une pancréatite (66.75), ou d'insuffisance rénale (66.131) mais parfois inexpiquée (75.77)

3 - A l'autopsie

En dehors des cas de dégénérescence maligne il existe pour la plupart un envahissement manifeste par le processus spécifique de la L.A.I. ; celle-ci est diffuse atteignant ganglion profond

foie, rate, rein, peau, poumon ou localisé à certains organes : grêle (81), méninge (86), péricarde (1).

Dans certains cas l'autopsie n'a pas retrouvé de signe de L.A.I. au niveau ganglionnaire mais un ganglion hypoplasique et fibreux (72.81. 86). Chaque fois la chimiothérapie semble pouvoir être incriminée dans une telle constatation.

E - Notre patient a présenté 3 mois après le diagnostic de la L.A.I. une immunoblasto-sarcome au niveau du voile du palais ; 11 mois après une nouvelle poussée ganglionnaire permis de faire le diagnostic de lymphome malin à grande cellule à noyau non encochées selon la classification de LUKES (67) ou de lymphoblasto-sarcome selon celle de MATHE (78). Comme le malade de TURKEL (120) et probablement de MEUGE (75) le tableau terminal se fait sur un monde leucémique avec apparition d'éléments lymphoïdes de type blastique dans la moelle et dans le sang.

A l'autopsie il existait un envahissement diffus ganglionnaire et hépatique par un processus malin évoquant un " lymphosarcome pléomorphe ". Un tel aspect est difficile à intégrer dans les classifications habituelles mais ce rapproche des lymphocyto-sarcomes, pléomorphe décrits par DIEBOLD (21) (Cette lésion comporterait des cellules de type lymphoblastique d'immunoblastes et parfois de plasmocytes), ou des lymphoblasto-sarcome (21) comportant une population bigarée lymphoblastique prédominante mais aussi de nombreux immunoblastes.

Une telle évolution assez étrange sur le plan morphologique pourrait être expliquée par la théorie des modulations de LUKES (67). En effet les blocages étant souvent incomplets, il est possible d'observer au sein d'une même tumeur des aspects morphologiques variés et des variations au cours de l'évolution. Le développement de nouveaux clones étant absent à l'autopsie (40).

Chez notre malade, si les biopsies ont porté à l'autopsie sur un matériel abondant et varié, la biopsie ayant permis de diagnostiquer " d'immunoblasto sarcome " n'a porté que sur un ganglion inguinal donc un matériel localisé. Les deux types histologiques pouvant être alors associés.

L'évolution de notre patient s'inscrit donc bien dans le cadre de la L.A.I. avec cependant deux aspects particuliers, d'une part la localisation d'un sarcome immunoblastique du voile du palais non signalée comme localisation de sarcome dans le cadre de la L.A.I. mais classique dans le cadre des sarcomes immunoblastiques (46), d'autre part l'existence d'un lymphosarcome pléomorphe diffus au stade V. associé probablement à des plaques de sarcome immunoblastique.

VIII - TRAITEMENT

L'évolution de la L.A.I. apparaît imprévisible mais souvent mortelle. Pour cette raison, de multiples thérapeutiques ont été proposées allant de l'abstention thérapeutique à un traitement associant chimiothérapie, splenectomie et corticothérapie.

A - Modalités thérapeutiques

1 - L'abstention thérapeutique a été pratiquée par différents auteurs dans 31 cas.

La rémission était obtenue dans 86 % des cas avec une durée de 16 mois et demi. Dans 4 % des cas, l'affection continua d'évoluer vers le décès. Sur 26 cas où aucune thérapeutique ne fut prescrite, 18 patients sont en vie avec un recul de 22,8 mois contre 8 patients décédés dans les 9 mois suivant le diagnostic.

En fait si de tels résultats paraissent intéressants, il faut noter que dans la majorité des cas l'abstention n'a été envisagée que lorsque les signes cliniques, étiologiques et évolutifs n'étaient pas trop alarmants. Une telle attitude n'est cependant pas illogique (83.97) à envisager lorsque la forme clinique est mineure mais surtout quand une réaction d'intolérance médicamenteuse est à l'origine de l'affection (13.22)

2 - Les thérapeutiques isolées

a - La corticothérapie fut employée selon des protocoles très variés : les doses vont de 30 mg par jour (95) à 80 mg par jour (107) la durée du traitement varie de 15 jours à une prise continue (50.70).

Elle a permis d'obtenir les résultats suivants :

- la rémission complète est obtenue dans 48,8 % des cas pour une durée de 10,5 mois, la rémission partielle est obtenue dans 25,6 % des cas pour une durée de 8,5 mois. Enfin dans 25,6 % des cas, la corticothérapie n'eut aucun effet.

- Le recul est de 17 mois dans 42 % des cas mais le décès survient dans 58 % des cas dans les 10 mois.

b - La chimiothérapie

=====

Les protocoles utilisés sont très variés. Une rémission complète de 13,5 mois est obtenue dans 55 % des cas, la rémission étant partielle dans 18,5 des cas pour une durée de 4 mois. Enfin dans 26 % des cas les résultats sont nuls.

En fait cette thérapeutique ne fut que rarement utilisée isolément (81). Le plus souvent une corticothérapie associée fut ajoutée à un moment de l'évolution et pendant un temps plus ou moins long. Les cas sont donc trop disparates pour pouvoir en juger.

c - La radiothérapie

=====

semble agir favorablement sur les adénopathies ; dans 6 cas où elle fut appliquée isolément, on obtient 6 rémissions complètes avec une survie moyenne de 11,6 mois. Cependant 3 patients décédèrent (2,6, 18 mois) et 3 patients sont en vie avec un recul de 14,6 mois.

d - Le lévamisole

=====

ayant pour propriété d'influencer la phagocytose avec une stimulation de l'immunité à médiation cellulaire (125), deux auteurs (7,29) l'ont utilisé. En effet, son application découle des hypothèses physiopathogéniques dans la L.A.I. : Une dérégulation du système lymphocytaire T associée à une activité anormale des cellules lymphocytaires de type B. BENSA (7) utilise le produit isolément à la dose de 150 mg/j 3 jours par semaine pendant 6 semaines. Il obtient une rémission incomplète de 12 mois mais il note une normalisation du taux des lymphocytes B et T et l'apparition d'une allergie cutanée négative auparavant.

ELLEGARD (29) l'utilise comme traitement d'appoint (associé à une chimiothérapie) à la dose de 150 mg/j 2 jours par semaine en continu. La rémission fut complète et de 13 mois. Sur le plan biologique, l'auteur notait la normalisation du taux des rosettes et la diminution de l'hypergammaglobulinémie.

TABLEAU N° 14

- 103 -

Sans traitement

AUTEURS	Cas	PERMISSION				EVOLUTION			
		com- plète	durée: mois	par- tielle	durée: mois	Vivant	durée: mois	décès	durée: mois
CHELLOUL	1	1	20			1	20		
DELSOL	1	1	29			1	29		
DIEBOLD	1	1	16			1	16		
HORNE	1	1	15			1	15		
KALUS	1	1	36			1	36		
LUNES	1	1	15					1*	-
MEUGE	1	1	5					1	5
MOORE	2	1	6		1			2	3
NATHWANI	6	6	32,4			4°	36,5	2	24
NIFMAN	2	1			1	1	24	1	15
NOMANBOY	1	1	-			1*	-		
PRUZANSKI	1	1	14			1*	-		
RADASZKIEWICZ	3					3			
TANGUN	1				1			1	
THOMAS	3	3	11			3	11		
TRAN	3	2	5,5		1	2		1	
VALDES	1	1	15			1	15		
WATANABE	1	1	2			1*			
YATAGANAS	1	1	1,5					1*	
	32	25	15,2		4	22	22,8	10	9,1
		+ 86%			+ 14%	+ 69,2	+ 30,8		

* cas non inter-
prétables

° 2 cas de Sarcom

+ chiffres corri-
gés en fonction
des cas interpré-
tables.

CORRÉOTHÉRAPIE ISOLÉE

AUTEURS	Cas	R E M I S S I O N					E V O L U T I O N					
		durée (mois)	durée (mois)	durée (mois)	durée (mois)	durée (mois)	durée (mois)	durée (mois)	durée (mois)	durée (mois)		
ASHER	1								1	6j	* cas non interprétables	
DARNIS	1	1	6	1			1	6				
DELSOL	2			1	43	1	1	43	1	1j	* apparition d'un sarcome	
DUJARDIN	4	2	10			2	2	10	2	2		
ELLEGARD	1					1	1*	7			* sarcome découvert à l'autopsie	
HOSSEFELD	2	2	-				2*	-				
ISEMAN	1	1	3				1	3				
KESSLER	1					1			1*	-	+ chiffre corrigé en fonction des cas interprétables	
LESSANA	2					2			2*	-		
LUKES	1	1	24				1	24				
MATHE	4	3	9,7			1	3	17	1	6		
MATZ	1			1	1				1*	-		
MEUGE	2	2	7,5						2	7,5		
MOORE	1	1	48				1	48				
MUNOZ	1					1			1	3j		
NATHWANI	21 20+	14 5+	15 7,5	6 9+	- 5,2	1 6+	8 3 4	15 40	13 17	19,8 5,2		
NIEHAN	4			2	-	2	3		4*	-		
RADASZKIEWICZ	6						3	-	3	-		
REYNAUD	4	3	5	1			2	16	2	7,5		
ROCHANT	1	1	3				1	7				
ROUANET	1	1	2				1					
SCHAEFFER	1	1	-				1					
SEBAHOUN	1	1	2				1	13				
THOMAS	1	1	30						1	30		
THOT	1					1			1+	7,5		
TRAN	5	2	10	2	10	1	4	10	-			
YATAGANAS	1					1			1			
	102	42	+10,5	22	+ 8,5	22	37	+17,1	54	+ 10		
			↓		↓	↓	↓	↓				
			+ 42,5%		+ 25,5%	+ 25,5%	+ 37,2%		+ 62,7%			

TABLEAU N° 16

CHIMIOOTHERAPIES ISOLEES

AUTEURS	Cas	PERMISSION					Vivant	EVOLUTION			
		com- plète	durée: mois	par- tielle	durée: mois	nulle		durée: mois	Décès	durée: mois	
JACOBSON	1	1	3						1*		* cas non interprétables
KESSLER	1					1			1		
LUNES	8	7	13			1	7		1		+ chiffres corrigés en fonction des cas interprétables.
MATZ	1	1	8						1*		
NAHUM	1	1	10				1	10			
NATHWANI	6	3	79	3	4				6	41,5	
NIEKMAN	4			2		2			4*		
PALUTKE	1					1			1	2	
PRUZANSKI	1	1	1,5				1*				
TURKEL	1					1			1*		
YATAGANAS	1					1			1*		
	26	19	13,5+	5	4+	7	9	10+	17	22+	
		+5,5%		+19,5%		+26%					
		=====		=====		=====					

BILAN DES REVISIONS

AUTEURS	Cao	REVISION				EVOLUTION			
		Revisions	Revisions	Revisions	Revisions	Revisions	Revisions	Revisions	Revisions
		(en %)	(en %)	(en %)	(en %)	(en %)	(en %)	(en %)	(en %)
MATHIS	1	1	16			1	16		
MATZ	1	1	2					1	2
MOORE	2	2	12					2	24
SEPAHOUN	1	1	18			1	18		
WATANABE	1	1	10			1	10		
	6	6	11,6			3	14,6	3	12

Son utilisation isolée ou en association paraît très intéressante; Ces propriétés permettraient de lutter contre les altérations de l'immunité cellulaire qui jouent un grand rôle dans le développement et l'évolution fatale de la L.A.I. (29). Ce traitement n'est cependant pas sans danger (129) ; Aucune agranulocytose n'a cependant été notée dans les deux cas décrits.

3 - Les associations thérapeutiques

a - Chimiothérapie et corticothérapie

=====

Les protocoles utilisés sont très variés, cependant le plus souvent on retrouve dans la littérature les protocoles de type M.O.P.P. ou de type C.O.P.P.

Une rémission complète est obtenue dans 55, 2 % des cas pour une durée de 24,1 mois. Dans 27 % des cas, celle-ci ne fut que partielle et dura 7,1 mois. Enfin dans 17,8 % des cas il n'y eut aucun effet.

Sur le plan évolutif 33,3 % des patients sont en vie avec un recul de 31,5 mois mais 66,7 % des patients sont décédés dans les 11,8 mois.

b - Chimiothérapie et radiothérapie

=====

Dans huit cas on note une rémission complète avec une survie moyenne de 33 mois, cependant dans sept cas le décès survient dans les 19,5 mois. MOORE (77) obtient une rémission stable de l'affection de 61 mois et de 84 mois.

Une telle association paraît intéressante mais les risques d'aplasie sont cependant importants. De plus, la localisation de l'irradiation est difficile à définir. Etant donné la présence dans 99 % des cas d'adénopathies lombo-aortiques une irradiation en "Y" renversé serait licite. En fait, il faudrait l'utiliser là encore comme traitement d'appoint sur des tuméfactions ganglionnaires importan-

tes et résistantes aux thérapeutiques (70).

c - chimiothérapie et lévamisole
=====

Cette association a été traitée dans le chapitre sur le lévamisole.

d - chimiothérapie, splénectomie et radiothérapie
=====

Un tel traitement fut utilisé par deux auteurs (18,82). Mais chaque fois le patient avait été traité pour lymphome Hodgkinien.

Dans 5 cas la rémission fut complète et de 27 mois ; 4 malades sont en vie avec un recul de 18 mois et un patient est décédé 72 mois après le diagnostic.

e - Corticothérapie et splénectomie
=====

La splénectomie ne fut envisagée dans l'observation de TURKELL (120) que comme traitement de la maladie de HODGKIN. Secondairement la révision des lames permettra le diagnostic de L.A.I. Chez un malade de TRAN (119) une splénectomie pratiquée devant l'échec de la corticothérapie améliora le malade avec une rémission de 13 mois.

4 - Etude comparative

Parmi ces différents traitements, seules la corticothérapie, la chimiothérapie ou l'association des deux ont été utilisées en assez grand nombre pour pouvoir être valablement comparées.

Aucune n'apparaît supérieure aux autres. En effet, si le nombre de décès l'emporte dans les traitements chimiothérapeutiques, celui-ci fut utilisé souvent en semi urgence chez des sujets présentant parfois des troubles majeurs.

.../...

tes et résistantes aux thérapeutiques (70).

c - chimiothérapie et lévamisole
=====

Cette association a été traitée dans le chapitre sur le lévamisole.

d - chimiothérapie, splénectomie et radiothérapie
=====

Un tel traitement fut utilisé par deux auteurs (18.82). Mais chaque fois le patient avait été traité pour lymphome Hodgkinien.

Dans 5 cas la rémission fut complète et de 27 mois ; 4 malades sont en vie avec un recul de 18 mois et un patient est décédé 72 mois après le diagnostic.

e - Corticothérapie et splénectomie
=====

La splénectomie ne fut envisagée dans l'observation de TURKELL (120) que comme traitement de la maladie de HODGKIN. Secondairement la révision des lames permettra le diagnostic de L.A.I. Chez un malade de TRAN (119) une splénectomie pratiquée devant l'échec de la corticothérapie améliora le malade avec une rémission de 13 mois.

4 - Etude comparative

Parmi ces différents traitements, seules la corticothérapie, la chimiothérapie ou l'association des deux ont été utilisées en assez grand nombre pour pouvoir être valablement comparées.

Aucune n'apparaît supérieure aux autres. En effet, si le nombre de décès l'emporte dans les traitements chimiothérapeutiques, celui-ci fut utilisé souvent en semi urgence chez des sujets présentant parfois des troubles majeurs.

.../...

CHIMIOTHÉRAPIE associé à un CORTICOTHÉRAPIE

AUTEURS	Cas	R E M I S S I O N					E V O L U T I O N					*:cas ininterprétable
		com- plète	Durée (mois)	Par- tielle	Durée (mois)	inul- te	Vivant	Durée (mois)	Décès	Durée (mois)		
ASH-ZILBER	1					1			1	0 j	°:présence d'un sarcome	
COOPERBERG	1	1	3						1	7 j	+:chiffre tenant compte des cas ininterprétables.	
DELSOL	3	3	28						3	28		
ELLEGARD	1	1	4				1*	5				
FISHER	1	1	1,5						1°	1,5		
FLANDRIN	12	6	32,5	5	4	1	4	44,25	8	5,2	→ sur 7 cas	
HOWARTH	1	1	3						1°	3		
JACOBSON	3	2	4,5			1	1	7	2	4,5		
KALUS	1					1			1	1j		
KESSLER	1			1	6				1	6		
LAPES	1	1	2						1	2		
LESSANA	2	2	-				1	-	1	-		
LUXES	3					3			3	-		
MATHE	2	1	26			1	1	26	1	0 j		
MATZ	1	1	72				1	72				
MEUGE	5	2	9	1	12	2	2	9	3	5,6		
MOORE	7	6	23	1	11		1	15	6	23		
NATHWANI	13	9	39,8	4	1,5		7	46,8	6	19,8		
	15°	4	18,7	7	3,7	4	30	10,3	140	10,6		
PETIT	2	1	-	1	4				2	4	→ sur 1 cas	
PMUSANSKI	2	2	15				2	15				
RADASTYIEWICZ	20						6	-	14	-		
ROCHANE	1	1	9				1	9				
SCHAEFFER	1	1	24				10°	24				
SCUDUTZ	1	1	3				1	3				
TRAN	3	1	8	1	5	1	2	49,5	1	4		
YATAGANAC	1			1	8				1	12		
	105	47	24,1+	23	7,1+	15	35	31,5+	70	11,8+		
			5,2+		27,8+		17,8+	33,3+		66,7+		

CHIMIOThERAPIE associée à une RADIOTHERAPIE

AUTEURS	Cas	R E M I S S I O N				Vivant	E V O L U T I O N		
		complète	durée : (mois)	partielle	durée : (mois)		durée : (mois)	décès	durée : (mois)
MEUGE	7	5	18,8	2	10	1	8	6	17,8
MOORE	2	2	72,5			2	72,5	1	30
THOMAS	1	1	30						
						3	51	7	19,5

Cependant la durée des rémissions et le temps de recul des survies est nettement plus important pour la chimiothérapie associée à la corticothérapie. En fait, certains auteurs (37.52.69) pensent qu'un traitement trop agressif et aplasiant est néfaste chez des malades présentant des troubles majeurs des mécanismes de défense immunitaires et majorerait le risque infectieux ; il leur paraît licite de commencer par une corticothérapie isolée ; Celle-ci devrait cependant être associée à une chimiothérapie devant la rémission partielle ou une récurrence importante ; mais le recul n'est pas suffisant pour pouvoir apprécier l'avantage de la chimiothérapie sur la corticothérapie.

B - Les indications

La conduite thérapeutique doit être modulée en fonction du contexte étiologique clinique et évolutif.

1 - Abstention thérapeutique (13.22) peut être conseillée chez des patients présentant une forme mineure mais surtout si une réaction allergique à un médicament est découverte comme facteur déclenchant. L'arrêt de ce produit de même que l'éviction de produit réputé allergisant (Ampicilline, sulfamide) pourrait permettre une rémission spontanée de l'affection (13.22).

2 - La corticothérapie doit être instaurée en premier lieu dans les cas de L.A.I. devant la non régression spontanée de l'affection. Ses modalités restent encore à définir, cependant la majorité des auteurs l'ont utilisée à la dose de 40 mg par jour, soit en continu, soit en cures uniques ou multiples de 15 jours. Mais devant tout signe de rémission partielle, de rémission trop courte ou de dégénérescence sarcomateuse, elle doit être associée à une chimiothérapie.

3 - La chimiothérapie ne devra pas être trop aplasante et agressive (1.29). Certains auteurs (32) conseillent son utilisation d'emblée quand il existe un effacement complet de la structure ganglionnaire par l'infiltration cellulaire polymorphe et hématologiquement une aggravation de l'anémie hémolytique avec test de Coombs positif, un passage sanguin de plasmocytes et d'immunoblastes, et une thrombopénie.

4 - Ces deux dernières thérapeutiques pourraient bénéficier de l'appoint du lévamisole à la dose de 150 mg par jour deux (7) à trois (29) fois par semaine (la durée du traitement resterait à définir) mais aussi de la radiothérapie devant des adénopathies profondes ou superficielles persistantes et volumineuses (66).

C - Notre malade

Il reçut une chimiothérapie lors de la découverte du sarcome immunoblastique du voile du palais 2 mois après le début de l'affection. Une rémission partielle de 15 jours obligea à pratiquer une radiothérapie locale (4 000 rad). L'effet fut spectaculaire, il n'y eut pas de récurrence.

Malgré la disparition de la lésion, une chimiothérapie fut continuée un mois et demi après la fin de la radiothérapie. L'apparition d'une adénopathie médiastinale; malgré le traitement cytotoxique, imposa une radiothérapie (4 500 rad) qui s'avéra efficace.

Une nouvelle poussée ganglionnaire profonde rétrocéda sous chimiothérapie ; 3 semaines après, une biopsie faite au cours d'une efflorescence ganglionnaire porta le diagnostic de lymphoblastosarcome. L'évolution fut fatale malgré une chimiothérapie de type A.V.E.C.

Notre cas confirme bien l'intérêt des associations thérapeutiques et la radiosensibilité des immunoblastosarcomes déjà notée par certains auteurs.(46)

4 - Ces deux dernières thérapeutiques pourraient bénéficier de l'appoint du lévamisole à la dose de 150 mg par jour deux (7) à trois (29) fois par semaine (la durée du traitement resterait à définir) mais aussi de la radiothérapie devant des adénopathies profondes ou superficielles persistantes et volumineuses (66).

C - Notre malade

Il reçut une chimiothérapie lors de la découverte du sarcome immunoblastique du voile du palais 2 mois après le début de l'affection. Une rémission partielle de 15 jours obligea à pratiquer une radiothérapie locale (4 000 rad). L'effet fut spectaculaire, il n'y eut pas de récurrence.

Malgré la disparition de la lésion, une chimiothérapie fut continuée un mois et demi après la fin de la radiothérapie. L'apparition d'une adénopathie médiastinale; malgré le traitement cytotoxique, imposa une radiothérapie (4 500 rad) qui s'avéra efficace.

Une nouvelle poussée ganglionnaire profonde rétrocéda sous chimiothérapie ; 3 semaines après, une biopsie faite au cours d'une efflorescence ganglionnaire porta le diagnostic de lymphoblastosarcome. L'évolution fut fatale malgré une chimiothérapie de type A.V.E.C.

Notre cas confirme bien l'intérêt des associations thérapeutiques et la radiosensibilité des immunoblastosarcomes déjà notée par certains auteurs.(46)

IX - ETHIOPATHOGENIE DE LA LYMPHADENOPATHIE ANGIO-IMMUNOBLASTIQUE (LAI)

A - La physiopathologie de la L.A.I. reste obscure

1 - Lors des premières publications, plusieurs auteurs (36.44.77) rapprochèrent cette entité des réactions du greffon contre l'hôte où les signes cliniques et morphologiques sont semblables. Une telle hypothèse expliquait pour GRAHAM (44) la prolifération vasculaire et les modifications des néovaisseaux. Cependant en 1974, les mêmes auteurs (36) remettent en question l'hypothèse car les signes biologiques sont différents et les lésions épithéliales de la peau et du foie prédominants dans la réaction du greffon sont absentes dans la L.A.I. Ils émettent alors l'hypothèse comme LUKES (66) que l'affection serait un trouble immunitaire par déséquilibre au niveau du système lymphocytaire B et T.

2 - En effet la L.A.I. est une maladie à forte composante immunologique comme le montre la clinique, la biologie, les lésions anatomiques et les antécédants. Contrairement à l'opinion de certains auteurs (121), la L.A.I. affecte à la fois le système lymphocytaire B et T comme le prouvent ces constatations.

a - il existe une prolifération lymphocytaire du système B
=====

prouvée par :
=====

- augmentation des gammaglobulines
- augmentation des rosettes E A et E A C
- la découverte d'immunoglobulines de surface du lymphocyte circulant et ganglionnaire
- la mise en évidence par l'immunohistologie d'une prolifération de cellules lymphoïdes B
- la survenue d'immunoblastosarcome B
- pour VALDES (122) un aspect particulier au microscope électronique à balayage des lymphocytes B.

b - Associé à ces arguments, il existe aussi une diminution
des lymphocytes T montrée par :

- une sensibilité accrue aux infections en particulier au cytomegalo virus (37) au pneumo-cystii-carinii,
- une anémie hémolytique auto-immune avec test de Coombs positif (120),
- la présence de phénomène d'auto-immunité (120)
- la diminution des rosettes moutons,
- la diminution du test de transformation lymphoblastique et des tests cutanés,
- la restauration de l'immunité cellulaire et du taux de lymphocyte T après administration de lévamisole (7.29).

Ces deux faits : la diminution des lymphocytes T et l'augmentation des lymphocytes B, ont fait émettre l'hypothèse que le "Primum movens" serait un déficit de l'immunité cellulaire avec une hyperplasie et une hyperactivité secondaire des lymphocytes B. La régulation spontanée de la réponse immunitaire par l'action des lymphocytes T supprimeurs aurait disparu ; la réponse immunitaire deviendrait alors pathologique par sa durée et la présence possible de gammapathie mono ou polyclonale. Cette perte de contrôle des lymphocytes B par les lymphocytes T supprimeurs pourrait n'être que transitoire dans le cas de L.A.I. curable spontanément (10.27) ou durable dans la majorité des cas (27).

3 - NIEMAN (82) émet l'hypothèse que la dérégulation des lymphocytes T pourrait être rapportée à la présence d'immunoglobulines lymphocytotoxiques comme dans les maladies auto-immunes. La découverte par LUKES (66) témoignerait en faveur de cette hypothèse. Une telle anomalie pourrait être, soit la conséquence de l'affection, soit le point de départ. Des études ultérieures à la recherche systématique d'un tel facteur pourrait répondre à cette question.

B - Sur le plan étiopathogénique

1 - Le rôle déclenchant d'une stimulation antigénique chronique est admis par la majorité des auteurs. Plusieurs faits corroborent cette hypothèse.

a - les faits expérimentaux
=====

Chez l'animal on connaît des maladies qui, sans être identiques à la L.A.I. , ont des caractères communs.

- La maladie de la souris N 2 B (73)

A partir de l'âge de 6 mois, ces souris développent un syndrome associant :

- anémie hémolytique auto-immune,
- formation d'auto-anticorps antinucléaires,
- une immunité cellulaire déprimée associée à une prolifération des lymphocytes B avec production importante de globuline.

Cette maladie correspond à un déficit du système lymphocytaire T n'exerçant plus sa régulation sur le système lymphocytaire B. L'origine virale paraît très probable.

- La maladie des visons Aléoutiens (91)

Elle associe : - une anémie hémolytique,
- une prolifération plasmocytaire avec hyperproduction polyclonale de gammaglobulines.

La transmission de cette affection à un vison sain par des extraits cellulaires d'animal malade serait pour l'auteur en faveur d'une stimulation antigénique virale.

- Le syndrome lymphoplasmo prolifératif chez des animaux subissant un procédé de désensibilisation serait là encore en faveur d'une telle hypothèse (88).

.../...

b - En pathologie humaine

Le rôle d'infections chroniques à l'origine de myélomes multiples et de désordres immuns au cours de la malaria prédisposant au développement du lymphome de BURKITT, a été évoqué (84). De tels faits, la présence dans les antécédants de patients atteints de L.A.I. de désordres immunitaires, la prise de médicaments sensibilisants au long cours (106) et la fréquence d'infection à répétition (117) militent en faveur du déclenchement immunogène de l'affection.

Les faits expérimentaux, de même que les constatations en pathologie humaine laissent donc supposer que le facteur déclenchant de l'affection serait en rapport avec une stimulation antigénique chronique provoquée par des agents divers.

2 - Les agents étiologiques semblent être très variés. Actuellement deux facteurs paraissent mieux connus à la lumière des circonstances étiologiques déjà précisée plus haut : les médicaments et les virus.

a - Les médicaments

Rappelons le cas rapporté par SCHULTZ (106), il témoigne en faveur de cette hypothèse. En effet la L.A.I. est survenue chez une patiente prenant des extraits de foie par voie orale et parentérale depuis de nombreuses années. L'auteur a retrouvé la présence d'anticorps dirigés contre ce produit.

- La simple suppression d'un facteur médicamenteux mis en cause a entraîné la régression de l'affection chez 2 malades (13,22).

- Dans 20 % des cas, le début de l'affection paraît en rapport direct avec la prise d'un médicament. La prise de ce même produit après rémission a redéclenché les mêmes signes cliniques et histologiques (100).

Enfin, rappelons la similitude des adénopathies de la L.A.I. avec les adénopathies médicamenteuses dues aux hydantoïnes (22).

b - Les virus

Ils ont été proposés comme facteurs étiologiques des maladies des souris N 2 B et des visons aléoutiens. Ils sont retenus comme pouvant précéder la L.A.I. Dans un cas (17), une hépatite virale à H.B.S. positif coïncide avec la maladie. Chez un autre (92) une rubéole précède de 3 mois le début de la L.A.I. DELSOL (18) constate l'apparition de signes cliniques après une vaccination antigrippale.

3 - Le mécanisme étiopathologique

- les médicaments et virus

On peut supposer que les médicaments responsables des réactions constitueraient des haptènes qui, une fois liées à certaines protéines sanguines, pourraient court-circuiter la surveillance des lymphocytes T et sensibiliser les lymphocytes B contre ces antigènes (35).

Dans le cas d'un facteur viral H.B.S. DARNIS (17) pense que le dysfonctionnement immunitaire pourrait être dû, soit au virus lui-même, soit à la présence d'une lipoprotéine anormale provenant de la nécrose hépato-cellulaire. Par le biais de ce mécanisme, on pourrait expliquer le déclenchement de l'affection par les hydantoïnes puisque ce médicament peut provoquer, outre les allergies, une nécrose hépato-cellulaire (17).

De manière générale, plusieurs hypothèses peuvent être émises :

- sous l'influence d'agents variés, infectieux par exemple, un constituant autologue subirait une dénaturation formant ainsi un auto-antigène acquis.

- soit l'agent induirait une réaction normale mais se pérénisant car son pouvoir antigénique serait très voisin des structures autologues.

- soit la lésion serait créée par un mécanisme central. Les cellules immunitaires seraient elles-mêmes déviées. A l'occasion d'un bouleversement du système régulateur, certains clones dits "interdits"

ceux là même qui auraient été capables de réagir avec les antigènes auto-logues (mais normalement inactivés par des cellules lymphocytaires sup-presives T) se mettent à proliférer et à élaborer des auto-anticorps.

Cette dernière hypothèse est avancée par certains auteurs (27.95.105). Les facteurs déclenchants viraux ou médicamenteux ne seraient pas étiologiques mais traduiraient une faillite de contrôle de production des anticorps.

b - Rôle du terrain =====

La description récente de désordres immunitaires à type d'immunoblastosarcome chez des vieillards sans antécédents particuliers, le génotype particulier des souris N 2 B plaide en faveur d'une influence génétique dans le déterminisme de l'affection. On pourrait émettre deux hypothèses dans la genèse de la L.A.I.

- Le déclenchement de la maladie serait du soit à un antigène autologue acquis, soit à un pseudo auto-antigène. Dans ce cas le terrain interviendrait peu si ce n'est l'âge dans certains cas et la transformation sarcomateuse ne serait pas obligatoire.

- Le déclenchement de l'affection est du à la libération d'un clone "interdit". Celui-ci, sous l'influence de facteurs génétiques, pourrait proliférer de façon maligne entraînant la formation de sarcome.

Cette hypothèse serait consolidée par les constatations de 2 auteurs (48.126). Ceux-ci en pratiquant des caryotypes ont remarqué la présence d'anomalies chromosomiques des lymphocytes. Pour HOSSEFELD (48) cette constatation indiquerait un développement malin.

Si cette hypothèse se confirmait, les applications pronostics et thérapeutiques seraient importantes (126). Elles permettraient de moduler les indications de la chimiothérapie.

C - Conclusion

Les mécanismes ~~étiopathogéniques~~ étiopathogéniques de la lymphadénopathie angio-immunoblastique (L.A.I.) restent encore incertains. Si, sur le plan phy-

siopathologique la plupart des auteurs s'accordent à considérer actuellement le déséquilibre du système lymphocytaire B et T comme le "primum movens" de l'affection le mode de déclenchement prête encore à discussion.

Seules les études ultérieures portant à la fois sur le terrain (surtout génétique et sur la recherche de facteurs étiologiques) permettront de mieux comprendre la L.A.I. les adénopathies dysimmunitaires et le mécanisme évolutif.

D - Notre malade

L'altération du système lymphocytaire B et T de même que la positivité des tests d'immunofluorescence apporte un argument supplémentaire au mécanisme physiopathogénique de la L.A.I.

Cependant notre étude fut incomplète car nous n'avons pas effectué d'étude chromosomique sur les leucocytes. De plus chez notre patient, l'agent causal ne fut pas déterminé.

C O N C L U S I O N

Nous rapportons l'observation d'un malade de 68 ans présentant des adénopathies dont la biopsie avait fait évoquer le diagnostic de lymphadénopathie angio-immunoblastique (L.A.I.) . L'affection se complique ultérieurement d'une dégénérescence sarcomateuse d'abord au niveau du palais puis ganglionnaire diffuse entraînant le décès en un an et demi après le début de la maladie.

Cette observation, comparée à toutes celles publiées dans la littérature (309 observations) sur le même sujet, illustre bien les problèmes posés par le diagnostic, le pronostic et les limites nosologiques de la maladie.

Les circonstances étiologiques parfois évocatrices (intoxication médicamenteuse, chronique, phénomène allergique récidivant) ne sont pas retrouvées chez notre malade. La symptomatologie clinique (baisse de l'état général, efflorescence ganglionnaire) est tout à fait banale comme c'est fréquemment le cas ; la localisation palatine est rare mais a déjà été signalée ainsi que beaucoup d'autres localisations viscérales.

Le tableau biologique avec son absence de désordre immunitaire humoral est très incomplet, mais l'immunité à médiation cellulaire est diminuée ce qui apparaît comme un symptôme important.

L'examen histologique des ganglions montre enfin les 3 signes caractéristiques de la L.A.I.

- Néogénèse vasculaire,
- Prolifération cellulaire polymorphe,
- dépôt interstitiel de substance amorphe acidophile.

L'évolution vers la dégénérescence ganglionnaire palatine et ganglionnaire généralisée confirme bien le classement de la L.A.I. dans le cadre des états présarcomateux.

L'atypie de cette observation comme beaucoup d'autres amène à les regrouper sous le vocable plus général d'adénopathie dysimmunitaire, tout en réservant le terme plus restrictif de lymphadénopathie angio-immunoblastique (L.A.I.) à celles pour lesquelles, comme dans notre cas, l'aspect histologique spécifique correspond à celui décrit par LUKES, associé à une anomalie du système immunitaire lymphocytaire.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ABU-ZARHA. H. T., Mc DONALD. D. B., HORNE. W. I. : Angio-immunoblastic lymphadenopathy with dysproteinaemia. Lancet, 1975, 1, 114 - 115.
- 2 - ALLAN-SMITH. M., BERGSTRESSER. P. : Sequence of immunoglobuline changes resulting from an attack of infections mononucléosis. Amer. J. med., 1968, 44, 124.
- 3 - ANTOINE. H. M., EPARDEAU. B. : Ganglions et syndromes mononucléosiques. Med. Armées., 1977, 5, 751-755.
- 4 - ASHER. R., BURGHER. L. W., FEAGLER. J. R. : Immunoblastic lymphadenopathy presenting as pulmonary interstitial fibrosis. J.A.M.A., 1977, 237, 2411-2412.
- 5 - AVERBACK. P., SALAMA. S. S., MOINUDDIN. M. : Hashimoto's thyroiditis with immunoblastic lymphadenopathy and unusual "macaroni cells". Canad. med. Ass., 1977, 1, 41-43.
- 6 - BENNET. M. M., FARRER BROWN. G., HENRY. K., JELLIF E. A. M. : classification of non Hodgkin lymphomas. Lancet, 1974, 1, 405.
- 7 - BENZA. J. C., FAURE. J., MARTIN. H., SOTTO. J.J., SCHAEERER. R. : levamisole in angio-immunoblastic lymphadenopathy. Lancet, 1976, 1, 1081.
- 8 - BERNARD. J., LEVY. S. P., VARET. B. : lymphadenite de Piringier-Kuchinka. In Hematologie, Flammarion, PARIS, 1976, 2171.
- 9 - BERTON. J. L. : Lymphadénopathie angio-immunoblastique, sur un cas et revue de la littérature. Thèse PARIS - BROUSSAIS, 1976, 186.
- 10 - BLUMING. A. Z. : Spontaneous regression of sarcoma National. Cancer. Institute. Monograph., 1976, 44, 55-57.

- 11 - BROWN. G. L., KANWARB. S. : Drug rashes in glandular fever. *Lancet*, 1967, 2, 1418.
- 12 - BURKE. J. S., BUTLER. J. T. : Malignant lymphoma with a high content of epitheloid histiocytes (Lennert's lymphoma). *Am. J. Clin. Pathol.*, 1976, 66, 1-9.
- 13 - CHELLOUL. N., VEYSSIER. P., PHILIPPE. J. M. : Lymphadénite hyperergique, considérations nosologiques. A propos d'une observation. *Sem. Hôp. Paris.*, 1977, 53, 923-926.
- 14 - COOPERBERG. A. A., BRISSON DE CHAMPLAIN. M., SIMINOVITCH. J., ROSENBERG. A., SCHWARTZ. J. P. : Immunoblastic lymphadenopathy : case report and literature review. *Canad. med. Ass.*, 1977, 117, 53-57.
- 15 - CORDELIER-DOMBE. Ig. : Immunologie fondamentale. Crouan et Roques, Lille, 1975, 210-228.
- 16 - DACIES. J. V. : The Hematologie Anmias. Part. III, J et A CHURCHILL, LONDON, 1967.
- 17 - DARNIS. F., POUPON. R., D'ESCATHA. P., BLAUSTEIN. M., NAJMAN. A. : Lymphadénopathie angio-immunoblastique et virus de l'hépatite B. *Ann. Med. Interne.*, 1976, 4, 293-295.
- 18 - DELSOL. G., FAMILIADES. J., VOIGT. J. J., GORGUET. B., PRIS. J., LAURENT. G., FABRE. J. : Les adénopathies dysimmunitaires et pseudo-lymphomateuses I : Lymphadénopathies immunoblastiques et plasmocytaires. *Ann. Anath. Path.*, 1977, 22, 41-60.
- 19 - DELSOL. G., FAMILIADES. J., VOIGT. J. J., GORGUET. B., PRIS. J., LAURENT. G., FABRE. J. : Les adénopathies dysimmunitaires et pseudo-lymphomateuses II : Lymphadénopathies riches en cellules épithéloïdes. *Ann. Anath. Path.*, 1977, 22, 61-74.
- 20 - DELSOL. G., FABRE. J. : Lésions ganglionnaires d'origine médicamenteuse. *Med. Armées*, 1977, 5, 735-760.

- 21 - DIEBOLD. J. : Proposition pour classer les hémato sarcomes lymphoïdes **non Hodgkiniens**. Ann. Anath. Path., 1975, 20, 35-42.
- 22 - DIEBOLD. J., JAMES. J. M. DAO. C., RENNES. H., MIGNOT. L., TRICOT. G., AUDOUIN. J., BILSKI-PASQUIER. G. : Hyperplasie lymphoïde immunoblastique pseudo-tumérale par hypersensibilité médicamenteuse. Arch. Anat. cytol. Path., 1976, 24, 189-194.
- 23 - DIEBOLD. J., REYNES. M., TRICOT. G., JAMES. J. M., ZITTOUN. R., BILSKI-PASQUIER. G. : Lymphome malin lympho épithéloïde (lymphome de Lennert.). Nouv. Presse. Med. , 1977, 6, 2 145- 2 151.
- 24 - DONHUIJSEN. K., DONHUIJSEN-ANT. R., LEDER. L. D. : Evolution of angio-immunoblastic lymphadenopathy. N. Engl. J. med., 1977, 297, 840-841.
- 25 - DORFMAN. R. F., WARNKE. R. : Lymphadenopathy simulating the malignant lymphomas. Hum. Pathol., 1974, 5, 519-550.
- 26 - DUHAMEL. G. : A propos des adénopathies angio-immunoblastiques. Nouv. Presse. Med., 1977, 6, 1050.
- 27 - DUJARDIN, P., AUDOLY. P., CASSUTO. J. P., KERMAREC. S. : Les lymphadénopathies angio-immunoblastiques avec dysprotéinémie. A propos de cinq observations. Sem. Hôp. Paris., 1977, 53, 1425-1429.
- 28 - EISNER. E., LEY. A., MAYER. K. : Coombs positive anemia in Hodgkin disease. Ann. Intern. Med., 1967, 66, 258-273.
- 29 - ELLEGARD. J., BOESEN. A. : Restoration of defective cellular immunity by levamisole in a patient with immunoblastic lymphadenopathy. Scand. J. Haemat., 1976, 17, 36-43.
- 30 - FEDOU. R., COURET. B., DELSOL. G., FAMILIADES. J., FABRE. J., OHAYON. E., KUHLEIN. E., BONAFAE. J. L. : Lymphome de Lennert : adénopathies dysimmunitaires et pseudo-lymphomateuses à lymphocyte T. Nouv. Presse. med., 1978, 7, 1487.

- 31 - FISHER. R. I., JAFFE. E. S., BRAYLAN. R. C., ANDERSEN. I. C. TAN. M. K. : Immunoblastic : Lymphadenopathy. Evolution into a malignant lymphoma with plasmacytoid features. Am. J. Med. 1976, 61, 553-559.
- 32 - FLANDRIN. G. : Adénopathies angio-immunoblastiques avec anémie auto-immune et hyper-immunoglobulinémie polyclonale. Nouv. Presse. Med., 1976, 5, 1521-1524.
- 33 - FLANDRIN. G., DANIEL. M. T., ELYAFI. G., CHELLOUL. N. : Sarcomatoses ganglionnaires diffuses à différenciation plasmocytaire avec anémie hémolytique auto-immune. Actual. Hematol., 1972, 6, 25-41.
- 34 - FLANDRIN. G. : Adénopathies angio-immunoblastiques. Nouv. Presse. Med., 1977, 6, 121.
- 35 - FLAX. M. H. : Drug induced auto immunity. New. Engl. J. med., 1974, 291, 414-415.
- 36 - FRIZZERA. G., MORAN. E. M., RAPPAPORT. H. : Angio-immunoblastic lymphadenopathy with dysproteinaemia. Lancet, 1, 1974, 1070-1073.
- 37 - FRIZZERA. G., MORAN. E. M., RAPPAPORT. H. : Angio-immunoblastic lymphadenopathy. Diagnosis and clinical course. Am. J. Med., 1975, 59, 803-817.
- 38 - FRIZZERA. G., LONC. J. C., BERARD. C. W. : Evolution of angio-immunoblastic lymphadenopathy. N. Engl. J. Med., 1977, 297, 59-60.
- 39 - GAMS. R. A., NEAL. J. A., CONRAD. F. G. : Hydantoin-induced pseudo-Pseudo-lymphoma. Ann. Intern. Med., 1968, 69, 557-568.
- 40 - GERARD-MARCHANT. R. : Conceptions nosologiques actuelles des lymphomes malins non Hodgkiniens. Ann. Anath. Path., 1974, 19, 149-162.
- 41 - GERARD-MARCHANT. R., HAMLIN. I., LENNERT. K., RIKLE. F., STANSFELD. A.G., VAN UNNICK. J. A. M. : Classification of non Hodgkin's lymphomas. Lancet, 1974, 1, 406-408.

- 42 - GERARD-MARCHANT. R., CAILLOU. B. : La lymphadénopathie angio-immunoblastique. Med. et Armées., 1977, 5, 762-766.
- 43 - GIRALT. M., PARDO. J., VAZQUEZ-ARNEDO. M., GARCIA-JULIAN. G., RAICH. A. : Linf-adenopatía angio-immunoblastica. Presentacion de un caso. Sangre., 1975, 20 (2), A18-224.
- 44 - GRAHAM. R. C. : Pathogenesis of vascular proliferation in angio-immunoblastic lymphadenopathy with dysproteinaemia. Lancet, 1974, 1, 666.
- 45 - HARTSOCK. R. J. : Post vaccinal lymphadenitis hyperplasia of lymphoid tissue that simulates malignant lymphomas. Cancer, 1968, 21, 632-642.
- 46 - HOERNI. B., MEUGE. C., DE-MASCAREL. A., DURAND. D. M., RICHAUD. P., HOERNI-SIMON. G., LE TREUT. A., CHAUVERGNE. J., LAGARDE. C. : Les lymphosarcomes immunoblastiques. Aspects anatomo clinique et évolutifs. Nouv. Presse. med., 1978, 7, 627-631.
- 47 - HORNE. C. H. W., FRASER. R. A., PETRIE. J. C. : Angio-immunoblastic lymphadenopathy with dysproteinaemia. Lancet, 1974, 2, 291.
- 48 - HOSSEFELD. D. K., HÖFFKEN. K., SCHMIDT. G. G., DIEDRICHS. H. : chromosomes abnormalities in angio-immunoblastic lymphadenopathy. lancet, 1976, 1, 198.
- 49 - HOWARTH. C. B. Bird. C. C. : Immunoblastic Sarcoma arising in child with immunoblastic lymphadenopathy. Lancet, 1976, 2, 747-748.
- 50 - ISEMAN. M. D., SCHWARZ. M. I., STANDFORD. R. E. : Interstitial pneumonia in angio-immunoblastic lymphadenopathy with dysproteinaemia. Ann. Intern. Med., 1976, 85, 752-755.
- 51 - JACOBSON. R. J., SCHMAMAN. A., MORLEY. S. E., GOLDING. B., RIPPEY. J. J. : Angio-immunoblastic lymphadenopathy. S. Afr. Med. J., 1976, 50, 707-711.

- 52 - KALUS. M. J. : Immunoblastic lymphadenopathy. A report of two cases. Arch. Pathol. Lab. Med., 1976, 100, 465-468.
- 53 - KESSLER. E. : Angio-immunoblastic lymphadenopathy. A case study. Cancer, 1976, 38, 1587-1590.
- 54 - KIM. H., JACOBS. C., WARNKE. R. A., DORFMAN. R. F. : Malignant lymphoma with a high content of epitheloid histiocytes. A distinct clinico pathologic entity and a form of so called. "Lennert's lymphoma". Cancer, 1978, 41, 620-635.
- 55 - KLEIN. M. A., JAFFE. R., NIEMAN. R. S. : "Lennert's lymphoma" with transformation to malignant lymphoma histiocytic type (immunoblastic sarcoma). Am. J. Clin. Pathol., 1977, 68, 601-605.
- 56 - LAPES. M. J., VIVACQUAR. J., ANTONIADES. K. : Immunoblastic lymphadenopathy associated with phénytoïn (Diphenyl hydantoin). Lancet, 1976, 1, 198.
- 57 - LAURENS. A. : La lymphadenopathie angio-immunoblastique. Med. Armées., 1976, 4, 682-684.
- 58 - LAURENT. G., PRIS. J., DELSOL. G., FABRE. J., CAPDEVILLE. J., MONNIER. J. : La lymphadenopathie angio-immunoblastique. 2è congrès national d'hématologie, Le Touquet, 1976.
- 59 - LEJEUNE. F., TURPIN. F., LECOUTURIER. J.P., BOUVIER. J. P., LORTHO-LARY. P. : Plasmocytome ganglionnaire. Association à une anémie hémolytique à auto-anticorps avec agglutinine froide. Nouv. Presse. Med., 1972, 1, 1065-1068.
- 60 - LENNERT. K., MESTDAGH. J. : Lymphogranulomatosen mit kinstant hohem épithelioidzellgehalt. Virchows. Arch. Pathol. Anat., 1968, 344, 1 - 20.
- 61 - LENNERT. K. : Follicular lymphoma, a special entity of malignant lymphomas. European division of the Int. Soc. Haemat., Milano., E E. Bolli et AT. Maialo, Milan, 1971.

- 62 - LENNERT. K., MORHIN., STEIN. H., KAISELING. E. : The histopathology of malignant lymphoma. Brit. J. Haemat., 1975, 31 (Suppl.II), 193.
- 63 - LESSANA-LEIBOWITCH. M., MIGNOT. L., BLOCH. C., HEWITT. J. : Manifestations cutanées de la lymphadénopathie angio-immublastique. Ann. Derm. Venerol., 1977, 104, 603-610.
- 64 - LUKES. R. J., TINDLE. B. H., PARKER. J. W. : Reed Steinberg like cells in infections mononucléosis. Lancet, 1969, 2, 1003.
- 65 - LUKES. R. J., TINDLE. B. N. : Immunoblastic lymphadenopathy. Presented at the pathology land for clinical. Trials - National. Cancer. Inst., 1973, January, 26-28.
- 66 - LUKES. R. J., TINDLE. B. H. : Immunoblastic lymphadenopathy. A hyperimmune entity resembling Hodgkin's disease. New. Engl. J. Med., 1975, 292, 1-8.
- 67 - LUKES. R. J., COLLINS. R. D. : Immunologie characterization of Human malignant lymphomas. Cancer, 1974, 34, 1488-1503.
- 68 - MATHE. G., BEMPOMME. D., DANTCHEV. D. : Immunoblastic acute lymphoid leukaemia. Biomed., 1974, 20, 333-340.
- 69 - MATHE. G., AMIEL. J. L., GERARD-MARCHANT. R., CAILLOU. B., PICO. J. L., MACHOVER. D. : Des adénopathies angio-immunoblastiques. Nouv. Presse. Med., 1976, 5, 1515-1519.
- 70 - MATHE. G., AMIEL. J. L., MACHOVER. D., GERARD-MARCHANT. R., CAILLOU. B. : La lymphadénopathie angio-immunoblastique. Ann. Med. Interne., 1976, 127, 849-85.
- 71 - MATHE. G., BEMPOMME. D., DANTCHEV. D. : Hemato sarcome non Hodgkien. Révision actuelle de la nomenclature et de la classification. Nouv. Presse. Med., 1975, 4, 241-245.

- 72 - MATZ. L. R., PAPADIMITRIOU. J. M., CARROLL. J. R., BARR. A. L.,
DAWKINS. R. L., JACKSON. J. M., HERRMAN. R. P., ARMSTRONG. B. K. :
Angio-immunoblastic lymphadenopathy with dysproteinaemia. *Cancer*,
1977, 40, 2152-2160.
- 73 - MELLORS. R. C. : Auto immune disease in NZB/AI. mice : auto immu-
nity and malignant lymphoma. *Blood.*, 1966, 27, 345.
- 74 - METCALF. D. : Induction of reticular tumors in mice by repeated
antigenic stimulation. *Acta. Un. Int. Cancer.*, 1963, 19, 657-659.
- 75 - MEUGE. C., DE MASCAREL. A. : Lymphadénopathie angio-immunoblasti-
que. *Revue de la littérature et réflexions à propos de 13 cas.*
Arch. Anat. Cytol. Path., 1977, 25, 187-199.
- 76 - MEYER. A. : Adénopathies angio-immunoblastiques. *Nouv. Presse.*
Med., 1977, 6, 121.
- 77 - MOORE. S. B., HARRISSON. E. G., WEILAND. L. H. : Angio-immunoblas-
tic lymphadenopathy. *Mayo. Clin. Proc.*, 1976, 51, 273-280.
- 78 - MUNOZ. J. R., PORTOLES. A., MONGE. M. P., MADRAZO. J. L., TRES. A.,
GARCIA-JULIAN. G. : Lymphadénopathie angio-immunoblastique avec dys-
proteinémie. *Nouv. Presse. Med.*, 1977, 6, 2777.
- 79 - NAHUM. D., GORIN. N. C., HOMBERG. J. C., NAJHAN. A., DUHAMEL. G. :
Cryoglobulinémie mixte au cours d'une lymphadénopathie angio-immu-
noblasiique. *Nouv. Presse. Med.*, 1977, 6, 2694.
- 80 - NAKANE. P. K. : Simultaneous localisation of multiple Tissue anti-
gens using the peroxydase labeled antibody method : a study on pi-
tuitary glands of the rat. *J. Histochem. Cytochem.*, 1968, 16,
557-560.
- 81 - NATHWANI. B. N., RAPPAPORT. H., MORAN. E. M., PANGALIS. G. A.,
KIM. H. : Malignant lymphoma arising in angio-immunoblastic lymphadenopathy. *Cancer*, 1978, 41, 578-606.

- 82 - NIEMAN. R. S., DERVAN. D., HAUDENSCHILD. C., JAFFE. R. : Angio-immunoblastic lymphadenopathy : An ultra structural and immunologic Study with Review of literature. Cancer., 1978, 41, 507-518.
- 83 - NOMANBHOY. Y. T., PRAGER. P. R. : Angio-immunoblastic lymphadenopathy with dysproteinaemia. Lancet, 1974, 1, 409.
- 84 - O'CONOR. G. T. : Persistent immunologic stimulation as a factor in oncogenesis with special reference to Burkitt's Tumor. Amer. J. Med., 1970, 48, 279-285.
- 85 - OLMER. J., PAILLAS. J., ROGER. J., MURATORE. R., BADIER. M. : Manifestations ganglionnaires au cours des traitements par le methyl 3 phenylethyl. S-S. Hydantoin. Presse. Med., 1952, 60, 1748.
- 86 - PALUTKE. M., KHILANANI. P., WEISE. R. : Immunologic and electron microscopic characteristics of a case of immunoblastic lymphadenopathy. Am. J. Clin. Pathol., 1976, 65, 929-941.
- 87 - PANGALIS. G. A., MORAN. E. M., RAPPAPORT. H. : Blood and Bone Marrow findings in angio-immunoblastic lymphadenopathy. Blood., 1978, 51, 71-83.
- 88 - PENNY. R., HUGHES. S. : Repeated stimulation of the reticulo-endothelial system and the development of plasma cell-dyscrasias. Lancet., 1970, 1, 77-78.
- 89 - PETIT. J. : La lymphadenopathie angio-immunoblastic avec dysproteinaemia. A propos de deux observations personnelles. Thèse DIJON., 1976, 25.
- 90 - PETTS. V., ROITT. I. M. : Peroxydases conjugates for demonstration of tissue antibodies : evaluation of the technique. Clin. Exper. Immunol., 1971, 9, 407-418.
- 91 - PORTER. D. D., LARSEN. A. E., PORTER. M. G. : The pathogenesis of aleutian disease of mink. In vivo replication and the host antibody response to vircel antigene. J. Exp. Med., 130-575.

- 92 - PRUZANSKI. W., SUTTON. D. M. C., PANTALONY. D. : Angio-immunoblastic lymphadenopathy an immunochemical study. Clin. Immunol. Immunopathol., 1976, 6, 62-76.
- 93 - RADASZKIEWICZ. T., LENNERT. K. : lymphogranulomatosis X. DTSH. Med. Wochenschr., 1975, 100, 1157-1163.
- 94 - RAPPAPORT. H., MORAN. E. M. : Angio-immunoblastic (immunoblastic) lymphadenopathy. N. Engl. J. Med., 1975, 292, 42-43.
- 95 - REYNAUD. R., EMBERGER. J. M., CUIRANA. R. J., BLANC. F., BERTRAND. D. L. : La lymphadénopathie angio-immunoblastique. Schweiz. Med. Wschr., 1978, 108, 325-331.
- 96 - ROBB-SMITH. H. T. : Lennert lymphoma. Lancet, 1976, 2, 970.
- 97 - ROCHANT. H., REYES. F., VERNANT. J. P., BRUN. B., SCHAEFFER. A., SULTAN. C., TULLIEZ. M., LEBEZU. M., DREYFUS. B. : Aspects évolutifs de la lymphadénopathie angio-immunoblastique. A propos de trois observations. Ann. Med. Interne., 1976, 127, 857-861.
- 98 - RODAT. O. : La lymphadénopathie angio-immunoblastique à propos de 7 cas. Thèse. Nantes, 1977, 1726.
- 99 - ROSOUAN. J., BARRIER. J., HERVOUET. D., GROLLEAU. J. Y., DUBIGEON. D. : Association d'un syndrome de Gougerot Sjögren avec une adénopathie dysimmunitaire et une cryoglobulinémie mixte. Nouv. Presse. Med., 1978, 7, 1300-1301.
- 100 - ROUANET. J. P., DUPERRAY. B., FRIQUET. M., TABOURY. J., GORIN. C. : La lymphadénopathie angio-immunoblastique. Aspect lymphographique. A propos de deux observations. Ann. Radol., 1977, 20, (2), 179-184.
- 101 - RUDDERS. S. A., DELELLIS. R. : Immunoblastic lymphadenopathy. A mixed proliferation of T and B. lymphocytes. Amer. J. Clin. Path., 1977, 68, 518-521.

- 102 - SALMON. S. E., SELIGMANN. M. : B cell neoplasia in man. *Lancet*, 1974, 2, 1230-1233.
- 103 - SALTZSTEIN. S. L., ACKERMAN. L. V. : Lymphadenopathy induced by anticonvulsivant drugs and mimicking clinically and pathologically malignant lymphomas. *Cancer*, 1959, 12, 164-182.
- 104 - SALVADOR. A. M., HARRISSON. E. G., KYLE. R. A. : lymphadenopathy due to infectious mononucleosis : its confusion with malignant lymphoma. *Cancer*, 1971, 27, 1029.
- 105 - SCHAEFFER. A., LEJONC. J. L., REYES. F., KALIFAT. S. R., TULLIEZ. M., SULTAN. C., PORTOS. J. L. : Sarcome immunoblastique avec manifestations auto-immunes. *Ann. Med. Interne.*, 1975, 126, 355-360.
- 106 - SCHULTZ. D. R., YUNIS. A. A. : Immunoblastic lymphadenopathy with mixed cryoglobulinemia. A detailed case study. *N. Engl. J. Med.*, 1975, 292, 8-12.
- 107 - SEBAHOUN. G., GRATECOS. N., FOA. J., SAINTY. D., LEFEVRE. P., CARCASSONNE. Y. : Lymphadénopathie angio-immunoblastique avec dysprotéïnémie. *Nouv. Presse. Med.*, 1976, 5, 197-199.
- 108 - SEBAHOUN. G., GRATECOS. N., CARCASSONNE. Y. : Le lymphome de Lennert. A propos d'une observation compliquant un syndrome de Gougerot-Sojgren. *Nouv. Press. Med.*, 1977, 6, 3335.
- 109 - SEBAHOUN. G., GRATECOS. N., FOA. J., CARCASSONNE. Y. : Remarque sur la lymphadénopathie angio-immunoblastique à propos de quatre observations. *Nouv. Presse. Med.*, 1976, 5, 2169-2170.
- 110 - SERRES. J. J., BUTORI. P. J., COUSSEMENT. A., CASSUTO. G. P. : lymphadénopathie angio-immunoblastique. Etude lymphographique de 6 cas. *Nouv. Presse. Med.*, 1977, 6, 2687.
- 111 - SHIORI-NAKANO. K., AYORMA. Y., TSUNEMATSU. Y. : Le diagnostic de la toxoplasmose ganglionnaire au moyen de technique d'immunofluorescence. *Rev. Med. Paris.*, 1971, 12, 429-436.

- 112 - SOUTEYRAN. D. P., TOUCHAIS. M., CARCASSONNE. Y. : A propos de trois observations de maladies de Hodgkin atypique, *Mediterranee. Med.*, 1976, 110, 27-35.
- 113 - TANGÜN. Y., SARACBASI. 2., PEKCELEN. Y., INCEMAN. S. : angio-immunoblastic lymphadenopathy with dysproteinaemia. *Lancet*, 1974, 1, 1345-1346.
- 114 - TAYLOR. C. R., BURNS. J. : The demonstration of plasma cells and other immunoglobulin - containing cells in formalin fixed, paraffin - embedded tissues using peroxidase - labelled antibody. *J. Clin. Path.*, 1974, 27, 14-20.
- 115 - TAYLOR. C. R. : An immunohisto logical study of follicular lymphoma, reticulum cell sarcoma and Hodgkin's disease. *Europ. J. Cancer*, 1976, 12, 61-75.
- 116 - THOMAS. M., MANDARD. J. C., TANGUY. A., LEMENAGER. J. F. : Lymphadenopathy angio-immunoblastique avec dysproteïnémie. *Nouv. Presse. Med.*, 1976, 5, 864-865.
- 117 - THOMAS. M., MANDARD. J. C., TANGUY. A., PONCEY. C., BERNARD. Y., LEMENAGER. J. : Manifestations respiratoires de la lymphadénopathie angio-immunoblastique à propos de quatre cas. *Rev. Fr. Mal. Resp.*, 1976, 4, 877-888.
- 118 - TOTH. J., GARAM. T. : Immunoblastic lymphadenopathy proceeding to sarcoma. *Lancet*, 1977, 1, 102.
- 119 - TRAN. M. : Lymphadénopathie angio-immunoblastique à propos de huit observations. Thèse Paris-Broussais, 1977, 106.
- 120 - TURKEL. S. B., OUERTURE. G. D. : Vaccina rétrosum complicationg immunoblastic sarcoma. *Cancer*, 1977, 40, 226-233.
- 121 - TWOMEY. J. J. : Angio-immunoblastic lymphadenopathy with dysproteinaemia. *Lancet*, 1974, 1, 1345.

- 122 - VALDES. A., BLAIR. D. : Angio-immunoblastic lymphadenopathy with dysproteinaemia. Immuno-histologic and ultrastructural studies. Amer. J. Clin. Path., 1976, 66, 551-558.
- 123 - VARET. B., MIELOT. F., BAGLIN. A. C., CHRISTOFOU. B., BOUCHE. P., PEQUIGNOT. M. : Sarcome ganglionnaire avec participation plasmocytaire et anomalies immunologiques. Nouv. Press. Med., 1972, 1, 1502.
- 124 - VESIN. P., PERIAC. P., KALIFAT. R., INTRATOR. C., TULLIEZ. A., CATTAN. D. : Lymphadénopathie et anomalies protidiques après traitement par la phenylhydantoïne. Nouv. Presse. Med., 1976, 5, 1126-1127.
- 125 - VIDAL. M. : Influence du levamisole sur les différents aspects de l'immunité cellulaire et humorale. Thèse Paris VII, 1975, 2.
- 126 - VOLK. S. I. R., MONTELEONE. P. L., KNIGHT. W. A. K. : chromosomes in A. I. L. D. N. Engl. J. Med., 1975, 227, 292, 975.
- 127 - WATANABE. H. : Association of immunoblastic lymphadenopathy and Hashimoto's thyroiditis. Ann. Intern. Med., 1977, 87, 62-64.
- 128 - WESTERHAUSSEN. M., OECHLERT. W. : chronisches pluripotentielle immunoproliferatives syndrom. Dtsch. Med. Wochenschr., 1972, 97, 1407-1413.
- 129 - WILLIAMS. I. A. : levamisole and agranulocytosis. Lancet, 1976, 1, 1080-1081.
- 130 - WILLOUGHBY. D. A., SPECTOR. W. G. : The production of eosinophilic depositis resembling fibrinoid by injection of lymph node extracts. J. Pathol. Bacteriol., 1964, 88, 557.
- 131 - YATAGANS. X., PAPADIMITRIOU. C., PANGALES. G., LOUKOPOULOS. D., FESSAS. P., PAPACHARALAMPOUS. N. : Angio-immunoblastic lymphadenopathy terminating as Hodgkin disease. Cancer, 1977, 39, 2183-2189.

